

**Gegenwärtiger Stand der Kenntnisse
über die Bedeutung einiger Spurenelemente
für die Pathogenese der Arteriosklerose
und der essentiellen Hypertonie**

von

Albert Hans Kühner

aus

Nürnberg

Aus dem Institut für Arbeits- und Sozial-Medizin
und der Poliklinik für Berufskrankheiten
der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Professor Dr. med. H.Valentin)

**Gegenwärtiger Stand der Kenntnisse
über die Bedeutung einiger Spurenelemente
für die Pathogenese der Arteriosklerose
und der essentiellen Hypertonie**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Albert Hans Kühner
aus
Nürnberg

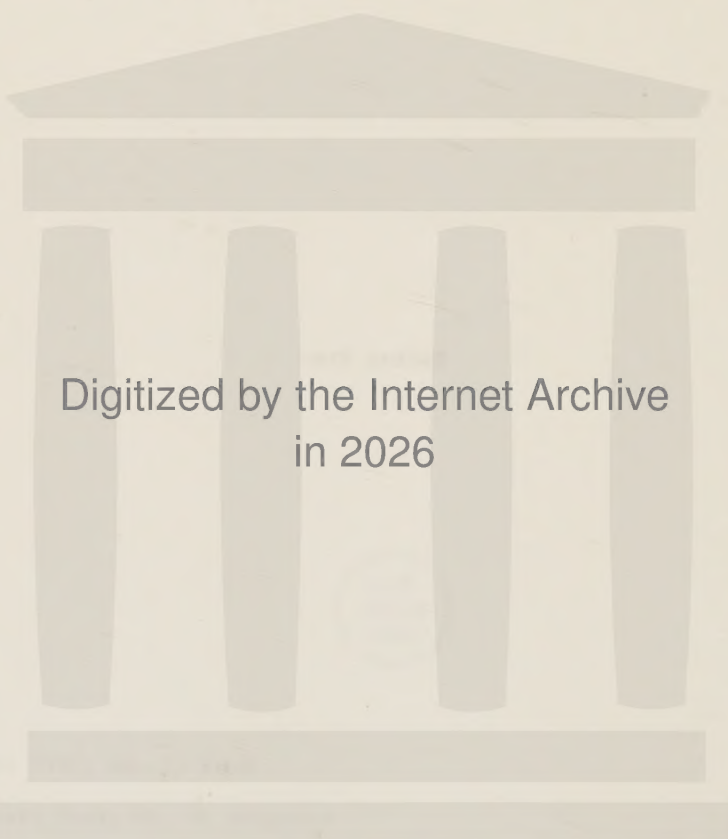
Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der
Universität Erlangen - Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. G. Koch

Referat: Prof. Dr. H. Valentin

Tag der mündlichen Prüfung: 30. 5. 1972



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548617_0064

Inhaltsangabe

I. Einleitung

II. Cadmium

- 1: Vorkommen und wirtschaftliche Bedeutung des Elements
Arbeitsmedizinische Aspekte
- 2: Physiologie und Pathophysiologie des Cadmiums
 2. 1: Vorkommen und Verteilung im Organismus
 2. 2: Aufnahme und Ausscheidung von Cadmium
- 3: Cadmium als mögliche Ursache der arteriellen Hypertension
 3. 1: Klinische und experimentelle Beobachtungen
 3. 2: Diskussion
 3. 3: Hypothese über die biochemischen Grundlagen einer Beeinflussung der essentiellen Hypertonie durch Cadmium

III. Zink

- 1: Vorkommen und wirtschaftliche Bedeutung des Elements
Arbeitsmedizinische Aspekte
- 2: Physiologie und Pathophysiologie des Zinks
 2. 1: Bedeutung des Zinks für das Wachstum
 2. 2: Stellung des Zinks im Stoffwechsel
 2. 3: Zinkgehalt im Körper
Aufnahme und Ausscheidung
- 3: Diskussion
Beziehungen des Zinks zu kardiovaskulären Erkrankungen

IV. Chrom

- 1: Vorkommen und wirtschaftliche Bedeutung
Arbeitsmedizinische Aspekte
- 2: Chrom als Bioelement; Rolle im Stoffwechsel
 2. 1: Vorkommen im biologischen Material

2. 2: Aufnahme von Chrom mit der Nahrung

Transport und Verteilung

Ausscheidung

2. 3: Rolle des Chroms im Stoffwechsel

2. 4: Akute Veränderung des Plasmachromspiegels

3: Diskussion

Chromdefizit beim Menschen

Bedeutung für die Atherosklerose

V. Lithium

1: Vorkommen und wirtschaftliche Bedeutung

Arbeitsmedizinische Aspekte

2: Lithium in der Biosphäre

2. 1: Vorkommen im biologischen Material

2. 2: Absorption, Verteilung, Ausscheidung

2. 3: Biologische Funktion des Lithiums

3: Diskussion

Mögliche Bedeutung eines Lithiummangels für die Pathogenese der Cardiosklerose

VI. Zusammenfassung

1. Einleitung

Die tiefgreifende Umgestaltung des menschlichen Lebensraumes durch unser eigenes Handeln hat gerade in den hochentwickelten Ländern dazu geführt, daß seit einigen Jahren die Abhängigkeit des Menschen von seiner Umwelt neu überdacht werden muß. Durch die zunehmende Verwendung einer Vielzahl zum Teil neuer chemischer Stoffe, die über Atemluft, Nahrung und Trinkwasser in den menschlichen Organismus gelangen können, treten fortlaufend neue gesundheitliche Probleme auf. Dabei ist über viele grundlegende Wechselbeziehungen zwischen dem Organismus und der Biosphäre, die seinen stofflichen Aufbau mitbestimmen und in die biologischen Funktionen eingreifen, noch wenig bekannt. So ist auch der Einfluß vieler exogener Faktoren auf die Entstehung und den Verlauf von Kreislauf- und Gefäßerkrankungen noch Gegenstand ständiger Forschung. Hierbei ist insbesondere an die essentielle Hypertonie und an die Arteriosklerose mit bevorzugtem Befall der coronaren, cerebralen und peripheren Gefäße zu denken.

In den verschiedenen medizinischen Fachgebieten, speziell auch in der Arbeitsmedizin und der Epidemiologie, besteht gerade an diesem Problem starkes Interesse. Letzteres resultiert daraus, daß den Kreislauf- und Gefäßerkrankungen neben der klinischen Relevanz auch eine große soziale Bedeutung zukommt. Während in den unterentwickelten Ländern auch heute noch die meisten Menschen an Infektionskrankheiten sterben, stellen in den hochentwickelten Ländern die Herz- und Gefäßleiden die weitaus häufigste Todesursache dar (90). In den letzten Jahrzehnten sind über die Ursachen der Arteriosklerose und der essentiellen Hypertonie zahlreiche pathogenetische Konzepte entwickelt worden. Bezüglich der älteren Literatur sei insbesondere auf die Monographie von Schettler (172) verwiesen.

Neben endogenen Einflüssen werden als maßgebliche oder Teil-Ursachen auch immer wieder exogene Belastungen des Körpers angeführt. Zu den exogenen Faktoren mit pathogenetischer Bedeutung für die Kreislauf- und Gefäßerkrankungen gehören auch verschiedene Bioelemente, wie aus zahlreichen Untersuchungen über oekologische Zusammenhänge hervorgeht. In der Literatur finden sich hierzu folgende Hinweise: Kobayashi (105) berichtete über eine auffällige geographische Beziehung zwischen der chemischen Beschaffenheit des für die Trinkwassergewinnung herangezogenen Flußwassers in japanischen Präfekturen und dem Auftreten cerebrovaskulärer Erkrankungen. Seine Daten schienen eine direkte Abhängigkeit der regionalen Häufigkeit an Todesfällen durch cerebrale Blutungen von der Acidität des Wassers anzudeuten. Bei statistischer Bearbeitung des Materials (177) ergab sich für diese Beziehung eine gesicherte Signifikanz. Schroeder (178, 184, 188) führte ähnliche Untersuchungen in den USA durch. Dafür standen Trinkwasseranalysen von 1315 Städten in den USA zur Verfügung, die Aufschluß über die mit dem Trinkwasser erfolgte Mineralaufnahme von 90% aller Stadtbewohner bzw. 58% der Gesamtbevölkerung boten. Diese Daten wurden statistisch auf einen etwaigen Zusammenhang mit lokalen Sterbeziffern der einzelnen Staaten und der großen Städte hin überprüft. Schroeder fand hoch signifikante negative Korrelationen zwischen der Trinkwasserhärte und der Häufigkeit an degenerativen kardiovaskulären Erkrankungen (Coronarerkrankungen, cerebrovaskuläre Erkrankungen, Hypertoniefolgen). Die Ergebnisse von Schroeder wurden dann von Morris, Crawford und Heady (135, 136) und von Crawford, Gardner und Morris (42, 43, 44) für Großbritannien bis auf geringe Unterschiede bestätigt.

Bei Untersuchungen zu dem gleichen Problem in 34 schwedischen Städten kamen Biörck, Boström und Widström (18) zu etwas anderen Ergebnissen. Sie stellten eine statistisch hoch signifikante Korrelation des Calciumgehalts im Trinkwasser nicht mit der Mortalität an

arteriosklerotisch bedingten Herzerkrankungen, sondern mit der Mortalität an degenerativen Myocarderkrankungen anderer Genese (ICD Nr. 422 (244)) fest. Anderson, Le Riche und Mac Kay (6) teilten ebenfalls eine negative Korrelation zwischen der lokalen Trinkwasserhärte und der Todesrate an ischämischen Myocarderkrankungen mit. Sie trafen dabei die interessante Feststellung, daß diese Beziehung nur für plötzliche Todesfälle zutraf, die von einem Coroner bestätigt wurden, und nicht für solche Todesfälle, die sich mutmaßlich einige Zeit nach einem Coronargefäßverschluß in einer Klinik ereigneten. Die Autoren gelangten dabei zu der Hypothese, daß bei Bewohnern von Gebieten mit weichem Trinkwasser, vermutlich auf Grund des mangelnden Mineralgehalts, eine erhöhte Tendenz zu letalen Arrhythmien nach einem Coronarverschluß bestehen könnte. In dieselbe Richtung gehen Mutmaßungen von Crawford und Crawford (41), die nach den morphologischen Befunden von Sektionsfällen auf eine gesteigerte Empfindlichkeit des Myocards gegenüber Ischämie bei Bewohnern von Gebieten mit weichem Wasser schlossen.

Die in so unterschiedlichen Regionen der Welt festgestellten statistischen Zusammenhänge lassen vermuten, daß der Mineralgehalt des Trinkwassers einen Einfluß auf die Mortalität an arteriosklerotischen Cerebral- und Coronargefäßkrankungen hat. Diese Schlußfolgerung wird noch dadurch erhärtet, daß in den britischen Untersuchungen (42, 43) und von Schroeder (184) eine mittelbare Beeinflussung dieser Beziehung durch andere, geographisch-klimatische und sozio-ökonomische Faktoren ausgeschlossen werden konnte. Damit stellt sich die Frage, welche der im Wasser gelösten Mineral- und Spurenelemente Einfluß auf Entstehung und Verlauf der angesprochenen Krankheiten nehmen könnten und ob es sich dabei um eine toxische Wirkung oder um eine Mangelerscheinung handelt.

In den epidemiologischen Untersuchungen der bisher zitierten Autoren

wurden statistisch zumeist negative Korrelationen unterschiedlicher Signifikanz zwischen der kardiovaskulären Mortalität und zahlreichen Mengen- und Spurenelementen im Trinkwasser festgestellt, die jedoch insgesamt keine klare Auskunft über die grundlegenden Beziehungen erbrachten. Insbesondere wurden keine Spurenelemente in toxischer Konzentration gefunden, und die tägliche Zufuhr mit dem Trinkwasser war gegenüber der Aufnahme mit der Nahrung unbedeutend (184). Nach diesen Erfahrungen würde man eher zu der Annahme neigen, daß ein Mangel an gewissen Mineralien eine Rolle bei der Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen spielt. Voors (238) führt in diesem Zusammenhang aus, daß nach neueren Erkenntnissen der Enzymologie und subzellulären Biochemie besonders ein absoluter oder relativer Mangel an essentiellen Spurenelementen als Determinante für diese Erkrankungen wirken könnte. Andererseits besteht aber auch die Möglichkeit, daß nicht-essentielle Spurenelemente durch Akkumulation im Organismus toxisch wirken können, eventuell als "Antimetabolite" der essentiellen Spurenelemente. Crawford, Gardner, Morris (43) und Schroeder (184) wiesen darauf hin, daß weiches Wasser infolge seiner Acidität eine korrosive Wirkung auf die Metalle der Wasserinstallation hat, wodurch eine Kontamination des Trinkwassers mit verschiedenen Metallen erfolgen kann.

In der gegenwärtigen Literatur werden vor allem die Spurenelemente Cadmium, Zink, Chrom und Lithium als mögliche Ursachenfaktoren oder Teilfaktoren der essentiellen Hypertonie und der Arteriosklerose genannt. Im folgenden Teil wird der Stoffwechsel dieser vier Elemente an Hand der bisherigen Literatur dargestellt und der mögliche Einfluß auf die genannten Krankheiten diskutiert.

II. Cadmium

1: Vorkommen und wirtschaftliche Bedeutung des Elements

Arbeitsmedizinische Aspekte

Cadmium ($^{112,4}_{48}\text{Cd}^{\text{II}}$) kommt in der Erdkruste mit Erzen des Zinks vergesellschaftet vor (12, 22). In der modernen Industrie findet es wegen seiner chemischen und metallurgischen Eigenschaften zunehmende Verwendung. Infolge seiner Toxizität ist es nicht nur von arbeitsmedizinischem Interesse, sondern kann auch wegen der möglichen Kontamination von Luft und Wasser (29, 62, 199) allgemeinmedizinische Bedeutung erlangen. Über Gesundheitsschäden gewerblichen Ursprungs durch Inhalation von Cadmiumdämpfen und -staub wird seit Jahren aus vielen Ländern berichtet (8, 22, 70, 99). Die Schädigungen sowohl der akuten als auch der chronischen Vergiftung treten an der Eintrittspforte, den Lungen, und an den Nieren als Ausscheidungsorganen auf.

2: Physiologie und Pathophysiologie des Cadmiums

2. 1: Vorkommen und Verteilung im Organismus

Cd(II) ist ein nicht-essentielles Spurenelement (121, 134, 191, 199). Es findet sich jedoch beim erwachsenen Menschen in stark variierender Konzentration in den meisten Organen und Geweben (75, 147, 148, 191, 220). Die zitierten Untersucher konnten dabei übereinstimmend einen Anstieg des Cadmiums mit steigendem Lebensalter feststellen, vor allem in der Leber und Niere. Definitionsgemäß gehört Cd(II) somit zu den "abnormen" (179) oder "akzidentellen" (12) Spurenmetallen, d. h. es ist für den normalen Stoffwechselablauf nicht nötig, sondern wird nur durch die Milieubedingungen akkumuliert. Der Cadmiumgehalt in der Niere ist eng mit dem Zinkgehalt verknüpft. Sowohl die mittlere Konzentration beider Metalle als auch das Verhältnis Cadmium:Zink

steigt bis zur 5. Lebensdekade an und fällt danach ab (siehe Abbildung 1).

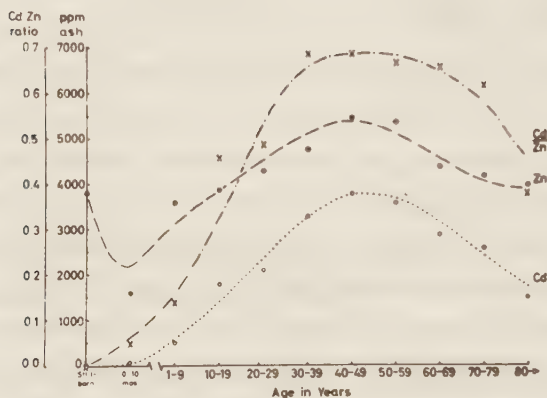


Abbildung 1:

Cadmium und Zink in der Niere (USA)

Es sind die jeweiligen Durchschnittskonzentrationen von Cadmium und Zink im Nierenparenchym sowie das Verhältnis Cadmium:Zink in Abhängigkeit vom Lebensalter aufgetragen. Insgesamt wurden Gewebeproben von 221 Personen in den verschiedenen Lebensdekaden (Totgeburten bis 9. Dekade) untersucht. (Nach Schroeder et al. (199), 1967)

Auch nach Injektion von radioaktivem Cd(II) beim Versuchstier fand eine weitgehende Verteilung zwischen den Organen statt, wobei wiederum eine besondere Anreicherung in der Niere erfolgte (11, 121). Tabelle 1 bringt eine Übersicht über die in Leber und Niere bei erwachsenen Normalpersonen gefundenen Werte:

Tabelle 1:

Mittlerer Cadmiumgehalt in Leber und Niere bei gesunden Erwachsenen
(bezogen auf das Frischgewicht)

<u>Autoren</u>	<u>Leber</u>	<u>Niere</u>	<u>Methode</u>
Curry u. Knott (46)	2,03 ppm	11,7 ppm	Atomabsorptions- spektrometrie
Essing et al. (62)	174,5µg/100g =1,75 ppm	849µg/100g =8,49 ppm	Atomabsorptions- spektrometrie
Geldmacher-v.M. u. Opitz (75)	234µg/100g =2,34 ppm	1040µg/100g =10,4 ppm	Polarographie
Tipton (220)	2,35 ppm	30,80 ppm	Emissionsspektrometrie

Bei der Akkumulation von Cd(II) in menschlichen Organen besteht offenbar eine Beziehung zur geographischen Herkunft ihrer Träger. So werden die höchsten Konzentrationen an Cd(II) in fernöstlichen Ländern (Japan) festgestellt, die niedrigsten bei afrikanischen Eingeborenen. Dazwischen liegen die in den USA und Europa gefundenen Werte (147, 148, 191, 199). Die Abhängigkeit von der geographischen Lokalisation gilt auch für den Quotienten Cadmium:Zink im Nierengewebe. Schroeder und Mitarbeiter (199) geben diesen Quotienten für Europa (Schweiz) im Mittel mit 0,39 an, für die Gewebeproben aus den USA ebenfalls mit 0,39, für Japan dagegen mit 0,51. Diese Ergebnisse lassen eine Belastung durch unterschiedliche Lebensbedingungen vermuten. Dabei spielt neben einer eventuellen gewerblichen Exposition sicher auch der unterschiedliche Gehalt in der Nahrung, im Trinkwasser und in der Luft eine wichtige Rolle.

2. 2: Aufnahme und Ausscheidung von Cadmium

Cd(II) wird aus dem Erdreich von Pflanzen aufgenommen (12). Es findet sich daher in pflanzlichen und tierischen Nahrungsmitteln, wobei abhängig von der Herkunft des Untersuchungsgutes zum Teil stark variierende Konzentrationen festgestellt wurden (62, 108, 191, 199). Nach den Untersuchungen von Essing et al. (62) unterschieden sich jedoch die wichtigsten Grundnahrungsmittel in ihrem Cadmiumgehalt nicht sehr stark voneinander. Besonders auffallende Konzentrationsunterschiede fanden Schroeder et al. (199) bei der Cadmiumbestimmung im Trinkwasser. Im Leitungswasser für den menschlichen Gebrauch lagen die Werte zwischen 1,0 und 77,0 µg/l, und es wurde eine beachtliche Anreicherung von Cd(II) in abgestandenem und heißem Wasser infolge der korrosiven Wirkung auf die Metallteile der Wasserinstallation festgestellt. Nach den Vorschriften des US-Gesundheitsdienstes (225) sollte Trinkwasser dabei nur 10 µg Cd(II)/l enthalten. Schaller et al. (169) fanden bei atomabsorptionsspektrometrischen Schwermetall-Analysen im Trinkwasser im Mittel $1,8^{+1} \mu\text{g Cd(II)}/\text{l}$. Auch hier erklärten sich die erheblichen Konzentrationsschwankungen (0,2-7,2 µg/l) daraus, daß zum Teil länger abgestandenes Wasser untersucht wurde.

Unter Zugrundelegung statistischer Unterlagen über den mittleren Tagesverbrauch einzelner Nahrungsmittel bzw. deren Anteil am Gesamtverbrauch in der BRD, bestimmten Essing und Mitarbeiter (62) die mittlere tägliche Cadmiumbelastung durch Nahrungsmittel und Getränke mit 48,45 µg. Kropf und Geldmacher-v. Mallinckrodt (108) gaben für den Erwachsenen die tägliche Cadmiumaufnahme mit der Nahrung mit 115-335 µg an. In derselben Größenordnung lagen mit 215 µg auch die von Schroeder et al. (199) angegebenen Werte für die USA.

Tabelle 2 bringt eine Zusammenstellung der täglichen Cadmiumbelastung mit der Nahrung sowie der Konzentration von Cd(II) im Trinkwasser:

Tabelle 2:

Konzentrationen von Cadmium im Trinkwasser und tägliche Nahrungs-
belastung

<u>Autoren</u>	<u>Trinkwasser (Cd^{++})</u>	<u>tägliche Zufuhr mit der Nahrung</u>
Essing et al. (62)		48,45 μg
Kropf u. Geldmacher-v.M. (109)		115,0-335,0 μg
Schaller et al. (169)	0,2-7,2 $\mu\text{g}/\text{l}$ (Mittelwert 1,8 $\pm$ 1,1 $\mu\text{g}/\text{l}$)	
Schroeder et al. (199)	1,0-77,0 $\mu\text{g}/\text{l}$	215,0 μg

Der Gesamtgehalt des menschlichen Körpers an $\text{Cd}(\text{II})$ beträgt beim Erwachsenen etwa 30-60mg. Diese Menge wird in ca. 45 Jahren akkumuliert. Aus der dazu erforderlichen Absorption von täglich 1,8-3,6 μg läßt sich unter Berücksichtigung der täglichen Aufnahme mit der Nahrung und dem Trinkwasser (ca. 215 μg) sowie der täglichen Ausscheidung im Urin von ca. 40 μg (=20%) berechnen, daß etwa 0,9-1,8% des zugeführten Cadmiums im Körper verbleiben und der Rest im Stuhl ausgeschieden wird (199). Nach Essing et al. (62) beträgt die Cadmiumkonzentration im Stuhl durchschnittlich 15,68 $\mu\text{g}/100\text{g}$. Die tägliche Gesamtausscheidung wird danach mit etwa 3 μg angegeben. Geldmacher-v. Mallinckrodt und Opitz (75) ermittelten eine durchschnittliche Cadmiumkonzentration im Stuhl von 10-150 $\mu\text{g}/100\text{g}$ (im Mittel 76,8 $\mu\text{g}/100\text{g}$).

Versuche mit Injektionen von radioaktivem Cd(II) bei Mäusen (11) erbrachten Hinweise auf eine Exkretion des Cadmiums durch die Schleimhaut des Magens, des Colons und durch die Galle.

Eine Übersicht über die im Blut bzw. im Serum und im Urin festgestellten Cadmiumkonzentrationen gibt Tabelle 3:

Tabelle 3:

Cadmiumspiegel im Blut bzw. im Serum sowie Cadmiumausscheidungen im Urin bei Normalpersonen

<u>Autoren</u>	<u>Urin</u>	<u>Serum</u> ($\mu\text{g}/100\text{ml}$)	<u>Vollblut</u> ($\mu\text{g}/100\text{ml}$)	<u>Methode</u>
Geldmacher-v.M. u. Opitz (75)	1,0-5,0 $\mu\text{g}/100\text{ml}$		1,0-7,0	Polarographie
Imbus (97)			0,34-5,35 (Mittelwert 0,85)	Spektrometrie
Lehnert et al. (114)	0,63 $\pm$ 0,34 $\mu\text{g}/\text{gKreat.}$ =0,98 $\pm$ 0,36 $\mu\text{gCdII}/\text{d}$	0,33 $\pm$ 0,24		Atomabsorptions- spektrometrie
Morgan (134)		1,2 $\pm$ 0,014		Atomabsorptions- spektrometrie
Pulido et al. (161)	3,0-12,0 $\mu\text{g}/100\text{ml}$	1,0 (nur 1 Probe)		Atomabsorptions- spektrometrie
Schroeder et al. (199)	4,4 $\mu\text{g}/100\text{ml}$			Atomabsorptions- spektrometrie
Szadkowski et al. (215)	1,25 $\pm$ 1,02 $\mu\text{g}/\text{gKreat.}$ =ca. 1,9 $\mu\text{gCdII}/\text{d}$			Atomabsorptions- spektrometrie

Zusätzlich zur oralen Cadmiumbelastung ist noch eine Cadmiumaufnahme über die Atemwege zu berücksichtigen. Carroll (29) fand in der Luft amerikanischer Großstädte maximal eine Konzentration von $0,062 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Bei einem täglichen Atemvolumen von ca. 10 m^3 und einem Resorptionsfaktor von 11% für inhalativ aufgenommenes Cd(II) (10) beträgt damit u. U. die Cadmiumresorption aus der Atemluft $0,068 \mu\text{g}$ pro Tag. Wesentlich höher ist die Cadmiumaufnahme des Rauchers: Szadkowski und Mitarbeiter (216) fanden im Rauch einer Zigarette $0,178 \mu\text{g Cd(II)}$ und errechneten daraus für den durchschnittlichen Raucher eine tägliche Gesamtaufnahme von $3 \mu\text{g Cd(II)}$. Bei einer Resorption von 11% verbleiben davon $0,33 \mu\text{g}$ im Körper. Unter Verwendung der Daten von Essing et al. (62), Szadkowski et al. (215, 216) und Schaller et al. (169), läßt sich folgende orientierende Cadmiumbilanz aufstellen:

<u>Aufnahme (μg):</u>		<u>Ausscheidung (μg):</u>	
Nahrung	48,0	Stuhl	31,0
Wasser	1,8	Urin	1,9
Inhalation	1,0	im Körper zu-	17,1
<u>(Luft, Zigaretten)</u>		<u>rückgehalten</u>	
insgesamt ca.	50,0	insgesamt	50,0

Die Aufstellung einer solchen Bilanz bleibt jedoch problematisch, solange man die enterale Resorptionsquote von Cd(II) nicht kennt und kein Aufschluß über den weiteren Weg des resorbierten Cadmiums im Körper gewonnen ist. Auch eine Cadmiumausscheidung über andere Körperflüssigkeiten, z. B. den Schweiß, muß berücksichtigt werden.

Die rasche Verteilung radioaktiven Cadmiums in den Organen (11, 121) mit Anreicherung in der Leber und Niere, im Vergleich etwa zu radioaktivem Zink (121), läßt einen spezifischen Transportmechanismus vermuten. Cd(II) wird wahrscheinlich als Metall-Protein-Komplex

durch ein niedermolekulares Protein transportiert. Dieses in der Leber gebildete Metallothionein ist cysteinhaltig und kann daher Cd(II) und Zn(II) binden. Auf Grund seines niederen Molekulargewichts von etwa 10.000 wird es leicht glomerulär filtriert und von den Tubulusepithelien der Niere reabsorbiert (230). Das Metallothionein wurde zuerst von Margoshes und Vallee (122) aus der Nierenrinde des Pferdes isoliert. Die Isolation des menschlichen Proteins erfolgte durch Pulido et al. (162). Die am höchsten gereinigte Fraktion enthielt nach diesen Autoren 4,2% Cd, 2,6% Zn und 0,5% Hg.

3: Cadmium als mögliche Ursache der arteriellen Hypertension

3. 1: Klinische und experimentelle Beobachtungen

Wenn ein Spurenmetall mit steigendem Lebensalter in Organen mit hoher Stoffwechselaktivität akkumuliert, so stellt sich die Frage, ob dies eine Rolle bei Erkrankungen spielt, die in höherem Lebensalter häufiger auftreten. In den meisten zivilisierten Gebieten der Welt nimmt das Vorkommen einer arteriellen Hypertonie in den mittleren und höheren Altersgruppen zu (182). Im vorhergehenden Abschnitt wurde bereits ausgeführt, daß der Cadmiumgehalt in der menschlichen Niere mit dem Alter ansteigt und der Quotient von Cadmium:Zink bis zur 5. Lebensdekade zunimmt. Außerdem wurden die geographischen Unterschiede im Cadmiumgehalt dieses Organs erwähnt.

Zahlreiche weitere Untersuchungsergebnisse deuten eine Beziehung dieses Metalls zur Pathogenese der Hypertonie an:

So fanden Perry und Schroeder (145), daß Patienten mit einer Hypertonie im Gegensatz zu Kontrollpersonen bis zu 40 mal höhere Konzentrationen an Cd(II) im Urin aufwiesen. Eine Tendenz zu verstärkter renaler Ausscheidung von Cd(II) bei arterieller Hypertension stellten auch Mertz et al. (128) fest, ohne daß eine Korrelation zur aktuellen Höhe des Blutdrucks nachzuweisen war. Das untersuchte Patientenkollektiv setzte sich allerdings überwiegend aus Probanden

mit Nierenerkrankungen und nephrogenem Hochdruck zusammen und enthielt nur zwei Personen mit essentieller Hypertonie. Außerdem war die Nierenfunktion individuell verschieden stark eingeschränkt, so daß beim Vergleich der Cadmiumausscheidungsraten mit den Clearancewerten für Insulin und PAH keine Abhängigkeit festgestellt werden konnte. Schroeder (180, 182) berichtete über die Bestimmung von Spurenmetallen in autoptisch gewonnenen Geweben aus den USA und anderen Ländern, wobei nach einem möglichen Zusammenhang mit der dokumentierten hauptsächlichen Todesursache gesucht wurde. Dabei wiesen Personen, die an den Folgen einer Hypertonie starben, im Vergleich zu den Kontrollpersonen mit anderen Todesursachen entweder erhöhte Cadmiumkonzentrationen im Nierenparenchym oder eine erhöhte Rate von Cadmium:Zink auf. Insbesondere dieser Quotient Cadmium:Zink war bei den Hypertonikern signifikant höher als beim Vergleichskollektiv. Die erhöhte Speicherung von Cd(II) im Nierenparenchym bei Hypertonikern wurde in letzter Zeit von Karliček und Mitarbeitern (101) bestätigt. Diese Autoren bestimmten mit Hilfe der Neutronenaktivierungsanalyse den Gehalt des Nierengewebes an verschiedenen Spurenelementen bei plötzlich verstorbenen Hypertonikern. Zum Vergleich wurden die Verhältnisse bei Unfalltoten der gleichen Altersgruppen untersucht. Bei den Hypertoniefällen wurde ein nephrogener Hochdruck durch histologische Untersuchung des entnommenen Materials ausgeschlossen. Die Auswertung der Ergebnisse zeigte, daß in den Nieren der Hypertoniker etwa doppelt so viel Cd(II) wie normal gespeichert war. Diese Speicherung erfolgte ausschließlich in der Nierenrinde.

In epidemiologischen Untersuchungen wies Carroll (29) nach, daß eine signifikante Korrelation ($r = 0,76$) zwischen dem Cadmiumgehalt in der Luft verschiedener amerikanischer Städte und den Sterbeziffern an Hypertonie und arteriosklerotisch bedingten Herzerkrankungen besteht. Takahashi und Mitarbeiter (218) konnten in Japan eine Korrelation zwischen dem Konsum an Reis und dem Auftreten von Hypertonien

und cerebralen Blutungen feststellen. Die höheren Cadmiumspiegel im Nierenparenchym von Japanern und anderen Bewohnern des Fernen Ostens sind möglicherweise durch die Diät bedingt, insbesondere durch den hohen Gehalt von Cd(II) im japanischen Reis und in Seefischen (182, 199).

Im Tierversuch ließ sich durch chronische Applikation von Cd(II) im Trinkwasser ($5\mu\text{gCd(II)}/\text{l}$) bei Ratten in 63-88% der Fälle eine schwere Hypertonie erzeugen. Dabei erwiesen sich die weiblichen Versuchstiere als empfindlicher. Unter den erkrankten Tieren war die Mortalität erhöht, und es fanden sich mikroskopisch vaskuläre Veränderungen in Form von Hypertrophie, hyaliner Infiltration, Fibrose und Kapselverdickungen im Bereich der afferenten Arteriolen und der Glomerulusschlingen (181). Cd(II) akkumulierte bei diesen Versuchen in den Nieren bis zu einer Konzentration von 8,65 ppm. Auch durch wiederholte intraperitoneale Injektion ($2\text{mgCd(II)}/\text{kg}$) ließ sich bei den Versuchstieren eine Hypertonie provozieren (198). Pathologisch-anatomisch wurde danach u. a. auch eine Tubulusschädigung festgestellt. Außerdem erwies sich Cd(II) bei intraperitonealer Injektion als akut blutdrucksteigerndes Mittel. Zu einem vorübergehenden Anstieg der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte führte ebenso die intravenöse oder intraarterielle Injektion von Cd(II) in Spurenmengen ($1-4 \times 10^{-6} \text{ Mol Cd(II)}/\text{kg}$) (149, 150, 151). Dabei wurden eine ausgeprägte Vasokonstriktion sowie eine Zunahme des Herzzeitvolumens beobachtet. Die hierzu erforderliche optimale Dosis an Cadmiumionen lag innerhalb enger Grenzen, und in höherer Dosierung ($7-30 \times 10^{-6} \text{ Mol Cd(II)}/\text{kg}$) bewirkten Cadmiumionen einen Blutdruckabfall (149).

Um den kausalen Zusammenhang zwischen Cadmiumretention und Hypertonie weiter zu sichern, haben Schroeder und Buckman (200) versucht, bei "cadmiumhypertensiven" Ratten durch Behandlung mit einem zink-

haltigen Chelatbildner ($\text{Na}_2 \text{Zn-CDTA}$)*, der jedoch eine 5,7 mal stärkere Affinität zu Cadmium als zu Zink besitzt, einen Teil des in der Niere akkumulierten Cd(II) mit Zn(II) auszutauschen. Bei den Versuchstieren war vor der Behandlung das Verhältnis Cadmium:Zink im Nierenparenchym signifikant erhöht und wurde durch die Injektion des Chelatbildners deutlich reduziert. Gleichzeitig gelang es damit, den Blutdruck auf normale Werte zu senken. Eine erhöhte Cadmiumausscheidung im Urin konnte auch beim Menschen nach Gabe eines Chelatbildners ($\text{Na}_2 \text{Ca-EDTA}$) beobachtet werden (146).

3. 2: Diskussion

Die angeführten epidemiologischen Gesichtspunkte und die Ergebnisse der Tierversuche rechtfertigen es, Cadmium in die Betrachtung der Pathogenese der essentiellen Hypertonie mit einzubeziehen. Ein klarer Zusammenhang zwischen erhöhter Cadmiumbelastung mit Akkumulation von Cd(II) in der Niere und dem Auftreten einer Hypertonie ergab sich in den Tierversuchen: Bei Ratten konnte die Störung sowohl durch chronische Aufnahme von Cd(II) über den Verdauungstrakt als auch durch Injektion kleiner Mengen Cadmiumionen hervorgerufen werden. Außerdem war eine therapeutische Beeinflussung durch teilweisen Austausch des Cd(II) durch Zn(II) mit einem geeigneten Chelatbildner möglich. Ob die bei den Tieren nach erhöhter Cadmiumbelastung gefundenen Gefäßschäden und die degenerativen Tubulusveränderungen als pathologisches Substrat Krankheitswert besitzen, ist ungeklärt.

Obwohl Ergebnisse aus Tierversuchen immer nur bedingt auf die Verhältnisse beim Menschen anwendbar sind, bestehen doch einige auffallende Parallelen. So wurde von der Mehrzahl der Autoren (101, 145, 180, 182) bei Hypertonikern eine gegenüber Normalpersonen erhöhte

* $\text{Trans-Cyclohexan-1,2-diamin-N,N,N',N'-Tetraacetat}$

Speicherung von Cd(II) im Nierenparenchym gefunden und eine verstärkte Ausscheidung von Cd(II) im Urin festgestellt. Bei den Daten über geographische Unterschiede im Cadmiumgehalt des Nierengewebes (147, 148, 191, 199) fällt auf, daß in manchen Gebieten, in denen eine niedrige Gesamt mortalität an Hypertonie-Komplikationen besteht, auch niedrige Werte an Cd(II) gefunden wurden. Andererseits lagen z. B. in Japan, wo die Hypertonie zu den häufigen Krankheiten gehört, die Cadmiumwerte in der Niere hoch (182). Leider ist der Umfang des bisherigen Stichprobenmaterials zu gering, um eine etwaige Beziehung zwischen dem Cadmiumgehalt in der Niere und der Häufigkeit der Hypertonie in der jeweiligen Bevölkerung ableiten zu können.

Das Auftreten höherer Cadmiumkonzentrationen im Nierengewebe bei Hypertonikern wird im übrigen nicht von allen Autoren bestätigt. Morgan (133) fand bei autoptischen Untersuchungen keinen signifikanten Unterschied im Cadmium- und Zinkgehalt des Nierengewebes oder im Verhältnis Cadmium:Zink zwischen einer Gruppe von Patienten mit essentieller Hypertonie als Grundkrankheit und der Kontrollgruppe, in der Patienten mit anderen Erkrankungen zusammengefaßt waren. Szadkowski et al. (215) untersuchten bei beruflich nicht-cadmiumbelasteten Personen den Zusammenhang zwischen renaler Cadmiumausscheidung, Lebensalter und arteriellem Blutdruck. Dabei konnte zwar eine Altersabhängigkeit der Cadmiumausscheidung festgestellt werden, die in Analogie zur Abhängigkeit des Cadmiumgehalts im Nierengewebe vom Lebensalter steht, eine Abhängigkeit des arteriellen Blutdrucks von der Cadmiumausscheidungsrate ließ sich jedoch statistisch nicht sichern.

Die essentielle Hypertonie stellt wahrscheinlich ein ätiologisch und pathogenetisch uneinheitliches Krankheitsbild dar (80). Es ist deshalb nicht zu erwarten, daß ein eventueller Einfluß des Cadmiums alle Faktoren der Hochdruckentstehung erklären könnte. Wenn dem Cadmium bei der Pathogenese der essentiellen Hypertonie jedoch eine entschei-

dende Bedeutung zukommt, so müßten demgegenüber Faktoren, wie die hereditäre Disposition, konstitutionelle und rassische Einflüsse (80), in den Hintergrund treten. Für die Verhältnisse in den USA trifft das beispielsweise nicht zu (Diskussion bei Schroeder (182)). - Das wichtigste Argument, das gegen die "Cadmiumtheorie" der essentiellen Hypertonie spricht, ist aber die Tatsache, daß in Fällen von chronischer gewerblicher Vergiftung durch Cadmiumstaub kein Auftreten von Hypertonien beschrieben wurde. Auch bei der beruflichen Cadmiumexposition wurde eine Speicherung des Elements vor allem in Leber und Niere festgestellt. Klinisch und pathologisch-anatomisch besteht dabei das Bild einer degenerativen Nephrose (8, 22, 70). Beruflich belastete Personen weisen selbst ohne klinisch manifeste Vergiftungssymptome gegenüber Normalpersonen eine erhöhte renale Cadmiumausscheidung auf (115).

Leider existieren von den in der Literatur angeführten Autopsiefällen von Cadmiumvergiftungen keine quantitativen Angaben über den Cadmiumgehalt in der Niere. Weitere Untersuchungen über das Verhältnis der Elemente Cadmium und Zink und über deren Verteilung im Nierengewebe bei beruflich belasteten Personen sind deshalb wünschenswert.

3. 3: Hypothese über die biochemischen Grundlagen einer Beeinflussung der essentiellen Hypertonie durch Cadmium

Über die biochemischen Mechanismen, die dem diskutierten Einfluß des Cadmiums zugrunde liegen könnten, ist noch nichts bekannt. Möglicherweise liegt der Schlüssel dazu in dem gestörten Konzentrationsverhältnis zwischen renalem $Zn(II)$ und $Cd(II)$ bei Hypertonikern. Zink ist als essentielles Spurenelement ein wichtiger Bestandteil oder Cofaktor vieler vitaler Enzymsysteme (siehe nächstes Kapitel). Auf Grund des ähnlichen chemischen Verhaltens beider Elemente kann im Organismus ein Austausch des Cadmiums mit Zink stattfinden. $Cd(II)$ wirkt

damit eventuell als "Antimetabolit" auf zinkabhängige Stoffwechselvorgänge (40). Nach der Atomstruktur und den Regeln der Chelatbildung ist eine spezifische Verdrängung von Zn(II) durch Cd(II) bei Metalloenzymen möglich (179). Sowohl Zn(II) als auch Cd(II) haben Affinitäten zu Thiolgruppen, Hydroxylgruppen und stickstoffhaltigen Liganden. Dabei ist die Affinität von Cd(II) zu Thiolgruppen, wie z. B. in Cysteamin und Glutathion, größer als die von Zn(II) . Bei den Carboxypeptidasen hemmt Cd(II) die Peptidase und steigert die Esteraseaktivität, indem es Zn(II) von seinen Stickstoff-Schwefel-Liganden verdrängt. Cd(II) hemmt auch spezifisch die renale DOPA-Decarboxylase (199). Es ist ferner bekannt, daß Cadmiumionen in vitro die oxydative Phosphorylierung entkoppeln (98).

In der Niere sind Cadmium und Zink als Chelat fest an das Metallothionein der Nierenrinde ankomplexiert. Pulido und Mitarbeiter (162) stellten fest, daß beide Metalle an den gleichen Bindungsorten des Proteins konkurrieren.

Auf Grund der geschilderten biochemischen Wechselbeziehungen vertreten Schroeder und Mitarbeiter (199) die Ansicht, daß die essentielle Hypertonie eine Störung infolge eines durch Akkumulation von Cd(II) bedingten Zinkdefizits in der Niere darstellt.

III. Zink

1. Vorkommen und wirtschaftliche Bedeutung des Elements Arbeitsmedizinische Aspekte

Zink ($^{37}_{30}\text{Zn}^{\text{II}}$) kommt in der Natur nur in Form von Verbindungen vor (12). Die wichtigsten Mineralien sind Zinkblende (ZnS), Smithonit (ZnCO_3) und Galmai (Zinksilikat). Große wirtschaftlich-technische Bedeutung hat es in der Metallindustrie beim Druckgußverfahren, zur Herstellung von Legierungen und zum Korrosionsschutz (Verzinken). Außerdem werden große Mengen des Metalls als Elektroden in Trockenbatterien verarbeitet. In der Medizin finden Zinkverbindungen wegen ihrer antiseptischen Wirkung Verwendung in Zinksalben und zinkhaltigen Pudern.

Gewerbliche Zinkvergiftungen durch Inhalation von fein verteiltem Zinkoxid sind als "Gießfieber" oder "Metалldampffieber" seit langem bekannt (Literatur bei Hamdi (85) und van Reen, (229)). Die Symptome dieser akuten Intoxikation bestehen neben allgemeinem Krankheitsgefühl und Temperaturanstieg vor allem in Reizerscheinungen der Atemwege (226). $\text{Zn}(\text{II})$ ist relativ untoxisch (199, 227). Die akuten Giftwirkungen treten bei spontaner Aufnahme von etwa 150mg $\text{Zn}(\text{II})$ auf (12). Bei chronischer Inkorporation von $\text{Zn}(\text{II})$ kommt es zu gastrointestinalen Störungen. Dabei wurden erhöhte Zinkwerte im Vollblut, den zellulären Blutbestandteilen sowie eine erhöhte Ausscheidung von $\text{Zn}(\text{II})$ im Urin beobachtet (85). Da $\text{Zn}(\text{II})$ jedoch kaum kumulativ toxisch wirkt (12), ist der Begriff der chronischen Zinkvergiftung noch umstritten, zumal die Möglichkeit besteht, daß dabei auch andere metallische Verunreinigungen (Blei, Arsen, Antimon, Cadmium) eine Rolle spielen.

2: Physiologie und Pathophysiologie des Zinks

2. 1: Bedeutung des Zinks für das Wachstum

Zn(II) ist als essentielles Bioelement in allen lebenden Organismen zu finden (12, 157, 199, 227). Es kommt dabei weniger als freies Ion vor, sondern ist an organische Liganden gebunden. Entscheidende Bedeutung besitzt Zn(II) für das Wachstum. So führt ein Zinkmangel bei gewissen Mikroorganismen zu einer schlechten Verwertung der zur RNS-Synthese erforderlichen energiereichen Phosphatbindungen. Infolgedessen sistieren Proteinbildung und Wachstum bei einem Zinkmangel (12). Aber auch bei höheren Pflanzen und Tieren, bis hinauf zu den Säugetieren, beeinflußt Zn(II) das Wachstum. Zusammenfassende Darstellungen hierzu bringen Vallee (227) und Prasad (157).

Die klinischen Manifestationen des Zinkmangels sind bei allen Spezies in etwa gleich und umfassen Anorexie, Wachstumsverzögerung, Veränderungen der Haut und der Schleimhaut des Oesophagus, verzögerte Sexualentwicklung und Fertilitätsstörungen (96, 130, 157, 227). Bemerkenswert ist ferner, daß bei Zinkmangel auch embryonale Schäden auftreten. Hurley (96) berichtete über Mißbildungen bei ausgetragenen Feten von Ratten mit Zinkmangel während der Tragzeit. Die groben Mißbildungen, die in einer Häufigkeit von 13 bis 83% der untersuchten Fälle auftraten, betrafen alle Organsysteme. Es zeigte sich bei diesen Untersuchungen, daß die Muttertiere nicht imstande waren, die Zinkreserven ihrer Depots beim Eintreten des Zinkmangels genügend zu mobilisieren, wodurch der Zinkspiegel im Plasma rasch absank und der Bedarf des Foetus nicht ausreichend gedeckt wurde. Dieser Aspekt des Zinkstoffwechsels wurde beim Menschen noch nicht untersucht. Es ist in diesem Zusammenhang jedoch interessant, daß in der Gravidität der Zinkgehalt des mütterlichen Serums bis auf etwa die Hälfte des Normalwertes sinkt (88).

Das Vorliegen eines Zinkmangel-Syndroms beim Menschen wurde erstma-

lig 1961 bei Patienten in Ägypten und im Iran vermutet. Spätere Untersuchungen zeigten, daß es sich bei diesen Fällen um einen kombinierten Zink/Eisenmangel handelte (156, 157). Die klinischen Manifestationen bestanden im Zwergwuchs, ausgeprägtem Hypogonadismus, Hepatosplenomegalie und Eisenmangelanämie. Eine Ergänzung der Diät durch hochwertige Proteine und vor allem durch Zink besserte den Wachstumsrückstand und den Rückstand in der Sexualentwicklung, so daß die Rolle des Zinks bei diesen Störungen verifiziert werden konnte. Neuere Untersuchungen (167) zeigen ebenfalls, daß Zinkmangel bei der somatischen Unterentwicklung infolge Mangelerkrankung eine entscheidende Rolle spielen kann.

Die Utilisation des Zinks in der Nahrung wird durch eine Reihe exogener Faktoren beeinflusst, u. a. durch den Gehalt an Calcium und Phytinsäure. Bei hohem Calciumgehalt in der Nahrung sinkt die Utilisation von Zink und anderen Spurenelementen (183). Phytinsäure findet sich als Ion besonders in Pflanzen und kann durch Ankomplexieren von Zn(II) die Verwertung des Zinks in der Nahrung beeinträchtigen. Diese Komplexbindung des Zinks wird durch überschüssiges Calcium noch verstärkt. Das Zn(II) in tierischen Nahrungsmitteln wird deshalb besser aufgenommen (52). Da Zn(II) für die richtige Umsetzung der Nahrungsproteine im Stoffwechsel unerlässlich ist und in vielen Gegenden der Welt überwiegend nur pflanzliche Nahrungsmittel zur Verfügung stehen, wird Zinkmangel als Mitursache für die dabei beobachteten Mangelerkrankungen ("Kwashiorkor") diskutiert (141).

2. 2: Stellung des Zinks im Stoffwechsel

Die biochemischen Funktionen des Zinks im Stoffwechsel liegen wahrscheinlich im enzymatischen und molekularbiologischen Bereich. Zn(II) ist ein wesentlicher Bestandteil vieler wichtiger Enzymsysteme. Eine zusammenfassende Darstellung der Charakteristika und der biologischen Bedeutung der Zink-Metalloenzyme und Metall-Enzym-Komplexe,

die durch Zn(II) aktiviert werden, finden sich bei Li (119) und bei Parisi und Vallee (143). Zu den Zink-Metalloenzymen bei verschiedenen Spezies zählen Carboanhydrase, die Carboxypeptidase im Pankreas, die Alkoholdehydrogenase in der Leber, alkalische Phosphatase, Tryptophan-Desmolase, Malat-Dehydrogenase, Glutamat-Dehydrogenase, Laktat-Dehydrogenase und wahrscheinlich noch andere Pyridinnukleotid-abhängige Dehydrasen (159). Von den Enzymen des menschlichen Körpers sind die Carboanhydrase der Erythrocyten, die ADH in der Leber und die alkalische Phosphatase der Leukocyten als Zink-Metalloenzyme identifiziert (143). Eine besondere Bedeutung hat Zn(II) offenbar als essentieller Bestandteil bei den DPN-abhängigen Dehydrasen (227). Viele Enzymsysteme, deren Funktion von der Anwesenheit freier Thiolgruppen abhängt, können durch Konzentrationen von Zn(II) in biologischer Größenordnung gehemmt werden. Es wird deshalb vermutet, daß Zn(II) als physiologischer Regelfaktor für die Aktivität von Thiolenzymen von Bedeutung ist (Literatur bei Bersin (12)).

Bereits diese kurze Übersicht zeigt die Bedeutung des Zinks für den gesamten Stoffwechsel. Außerdem scheint Zn(II) den Umsatz der Nukleinsäuren (DNS und RNS) zu beeinflussen (131, 160), und es spielt möglicherweise eine Rolle bei der polymeren Organisation von Makromolekülen wie der DNS (205).

2. 3: Zinkgehalt im Körper

Aufnahme und Ausscheidung

Der Gesamtgehalt des menschlichen Körpers an Zink beträgt etwa 2000mg (12, 137, 199, 227). Das größte Speicherdepot für Zn(II) stellen die quergestreifte Muskulatur mit 63% des Gesamtgehalts und das Knochen-system mit 20% des Gesamtgehalts dar (199, 227). In den meisten Geweben und im Blut erreicht seine Konzentration größenordnungsmäßig die des Eisens. Dabei finden sich die höchsten Konzentrationen in der Prostata, Leber und Niere. Nach Tipton und Cook (221) beträgt

der Gehalt an Zn(II) in der Prostata bei Normalpersonen 87 ppm, in der Leber 46 ppm und in der Niere 48 ppm, jeweils bezogen auf das Frischgewicht. Auf einen Vergleich mit den Werten anderer Untersucher (63, 199, 220) soll hier verzichtet werden, da die unterschiedlichen Bezugsgrößen (Naßgewicht, Trockengewicht, Asche) keinen unmittelbaren Vergleich erlauben. Im menschlichen Blut kommt Zn(II) sowohl im Serum als auch in allen Zellen vor. Die Erythrocyten enthalten 85% des Zinks im Vollblut, die Leukocyten 3% und die Thrombocyten unter 1%. Fast 11% des Zinks finden sich gebunden im Plasma (227).

Tabelle 4 gibt eine Übersicht der von verschiedenen Autoren im Blut festgestellten Zinkkonzentrationen. Die Werte für Plasma und Serum sind getrennt aufgeführt, da der Serum-Zinkgehalt ca. 16% höher ist als der des Plasmas, was zum Teil auf Verunreinigung durch zerstörte Thrombocyten beruht (68). Eine Abhängigkeit der Werte vom Alter oder Geschlecht besteht bei Erwachsenen nicht (82, 242).

Tabelle 4:

Zinkgehalt des Blutes (Mittelwert $\pm$ Standart-Abweichung) in $\mu\text{g}\%$

<u>Autoren</u>	<u>Vollblut</u>	<u>Plasma</u>	<u>Serum</u>	<u>Methode</u>
Addink et al. (1)	640 $\pm$ 90			Dithizon
Dawson u. Walker (49)	574 (362-794)	97 (83-132)		Atomabsorptions- spektrometrie
Dennes et al. (54)	550 $\pm$ 2			Neutronenaktivierungs- analyse
Haas et al. (81)			114,8 $\pm$ 14,4	Atomabsorptions- spektrometrie
Halsted u. Smith (82)		96 $\pm$ 12		Atomabsorptions- spektrometrie

Fortsetzung von Tabelle 4:

<u>Autoren</u>	<u>Vollblut</u>	<u>Plasma</u>	<u>Serum</u>	<u>Methode</u>
Hamdi (85)	476 $\pm$ 52	86 $\pm$ 20		Dithizon
Klaus (104)			120 $\pm$ 40	Resonanzfluoreszenz- spektrometrie
Prasad et al. (158)		104 $\pm$ 14		Atomabsorptions- spektrometrie
Prasad et al. (158)		103 $\pm$ 9		Dithizon

Sowohl in den Blutzellen als auch im Plasma liegt Zn(II) nicht als freies Ion vor, sondern ist an Eiweißkörper gebunden. In den Erythrocyten ist es Bestandteil der Carboanhydrase und anderer Enzyme (227). Außerdem wird eine Bindung an das Haemoglobin diskutiert (168). Aus den Leukocyten wurde ein Protein isoliert, das 0,3% Zn(II) enthält. Dieses Protein bindet 80% des Zinks in der Zelle. Eine enzymatische Funktion dieses Eiweißkörpers wurde noch nicht nachgewiesen (Literatur bei Vallee (227) und Dennes et al. (54)). Im Plasma bzw. im Serum liegen mehrere zinkhaltige Proteinfractionen vor. Zahl, Eigenschaften und Funktionen dieser Zink-Protein-Komplexe sind noch nicht bekannt (143). Vikbladh (231) klassifizierte das Serum-Zink in zwei Fractionen, je nachdem ob es durch Aluminiumhydroxyd abzutrennen war oder nicht: 66% locker gebundenes Zink und 34% fest gebundenes Zink. Bei Isotopenversuchen an Hunden und Kaninchen mit exogenem ^{65}Zn (55, 242) fanden sich etwa 25% der Aktivität im Plasma in der Albuminfraktion und je 25% in den α_1 - und α_2 -Globulinen. Die restliche Aktivität verteilte sich in relativ inkonstanten Mengen auf die β - und γ -Globuline. Das locker gebundene Zn(II) lag dabei in den Albuminen vor, das fest gebundene in den α_1 - und α_2 -Globulinen. In neueren Untersuchungen mit Ionenaustausch-Chromatographie und Gelfiltration

zur Trennung der Serum-Zink-Proteine wurden ebenfalls drei vorherrschende Fraktionen nachgewiesen, von denen eine als Serumalbumin identifiziert wurde (143).

Erniedrigungen des Plasma- bzw. Serumzinks wurden bei zahlreichen Krankheitsbildern beschrieben, z. B. bei akuten und chronischen Infektionen, verschiedenen Anämien (227, 242), bei Lebercirrhose (100, 158), bei verschiedenen Malignomen (1, 2) und bei Myocardinfarkten (82). Erniedrigte Serumspiegel wurden in der Schwangerschaft und nach Einnahme oraler Kontrazeptiva festgestellt (82, 88). Erhöhungen des Serum-Zinkspiegels treten bei Porphyrien auf (166). Bei verschiedenen Leukämie-Formen kommt es zu starken Veränderungen des Zinkgehalts der Leukocyten, aber auch der Erythrocyten (53, 54).

Der genaue Tagesbedarf des Menschen an Zn(II) ist nicht bekannt (199, 227). Zum Ausgleich der Zinkverluste mit dem Stuhl, Urin, Schweiß etc. müssen täglich etwa 1,0-2,2mg Zn(II) aus der Nahrung absorbiert werden (199). Nach Bilanzstudien an Kindern vor der Pubertät berechneten Engel et al. (60) den täglichen Bedarf mit etwa 6mg. Bersin (12) gibt den Tagesbedarf von Kindern mit 7mg an.

Die Aufnahme von Zn(II) über die Lunge wird von Schroeder et al. (199) mit 15-120ug/die angegeben. Diese Werte beziehen sich auf eine Konzentration von 0,3-49,0ugZn(II)/m³ in der Luft amerikanischer Städte (Literatur bei Schroeder et al. (199)). Bei einem Atemvolumen von 20m³/die wird ein Resorptionsfaktor von 75% zugrunde gelegt.

Tabelle 5 bringt eine Übersicht über die tägliche nutritive Zinkaufnahme:

Tabelle 5:

Tägliche Zinkaufnahme mit der Nahrung und dem Trinkwasser

<u>Autoren</u>	<u>Nahrung</u>	<u>Trinkwasser</u>
Bersin (12)	10-15mg	1,0mg
Schroeder et al. (199)	15mg	0,5mg
Mc Cance u. Widdowson (28)	10-15mg	-----

Die Ausscheidung von Zn(II) erfolgt überwiegend mit den Faeces (12, 28) und variiert direkt mit der täglichen Zufuhr. Sie liegt zwischen 5,1 und 10,5mg/die (199, 227). Im Urin dagegen ist die Zinkausscheidung relativ konstant und von der Aufnahme unabhängig (60). Als mittlerer Ausscheidungswert für Erwachsene werden von den meisten Autoren etwa 400-500µg/die angegeben (60, 166). Bei einer Bilanzuntersuchung an 13 jungen Frauen (224) wurden mit einer frei gewählten Diät im Durchschnitt täglich 13,2mg Zn(II) von den Versuchspersonen aufgenommen. Davon wurden 5,6mg mit dem Stuhl und 1,0mg mit dem Urin ausgeschieden, so daß sich pro Person eine durchschnittliche Retention von 6,6mg Zn(II) ergab. Mit dem Schweiß gehen etwa $1,15 \pm 0,3$ mg Zn(II)/l verloren (156).

In Tabelle 6 sind einige Untersuchungsdaten über die Ausscheidung von Zn(II) im Urin zusammengestellt:

Tabelle 6:

Zinkausscheidung im Urin (Mittelwerte, Bereich)

<u>Autoren</u>	<u>Konzentration</u>	<u>Ausscheidung in 24^h</u>	<u>Methode</u>
Constam et al. (37)	37-120µg%	337 [±] 207,8µg	Dithizon
Dawson u. Walker (49)		Männer: 585µg Bereich 263-817µg Frauen: 414µg Bereich 276-702µg	Atomabsorptions-spektrometrie
Hamdi (85)	43,65 [±] 10,3µg%	371 [±] 40µg Bereich 314-445µg	Dithizon
Prasad et al. (158)		660 [±] 202µg	Atomabsorptions-spektrometrie
Prasad et al. (158)		658 [±] 206µg	Dithizon
Schroeder et al. (199)	90,1µg%		Atomabsorptions-spektrometrie

Eine gesteigerte Zinkausscheidung infolge eines Konzentrationsanstiegs von Bioliganden im Harn findet sich bei Albuminurien und Porphyrien und bei Lebercirrhose (158, 166, 242).

3: Diskussion

Beziehungen des Zinks zu cardiovascularen Erkrankungen

Bei der Besprechung des Cadmiums wurde bereits ausführlich auf die besondere Beziehung zwischen dem Zinkgehalt und dem Cadmiumgehalt im Nierengewebe eingegangen. Der Zinkgehalt steigt in diesem Organ parallel zum Cadmiumgehalt mit steigendem Lebensalter bis etwa zur 5. Dekade an (siehe Abbildung 1). Bei Hypertonikern wurde vielfach ein gestörtes Verhältnis von Cadmium zu Zink im Nierenparenchym festgestellt: der Quotient Cadmium:Zink war dabei zu Gunsten des Cadmiums verschoben. Schroeder et al. (199) vertreten daher die Ansicht, daß essentielle Hypertonien durch einen bedingten Zinkmangel in der Niere mitverursacht werden, wobei Cd(II) als "Antimetabolit" Zn(II) von seinen enzymatischen Wirkungsorten im Gewebe verdrängt. Ob dabei ein Zusammenhang mit den von Wolff (242) beobachteten Erhöhungen des Serum-Zinkspiegels bei Fällen von essentieller Hypertonie besteht, ist ungeklärt. Bei ihren Tierversuchen gelang es Schroeder und Buckman (200), mit einem zinkhaltigen Chelatbildner ($\text{Na}_2 \text{Zn-CDTA}$) einen Teil des Cadmiums in der Niere mit Zn(II) auszutauschen und dadurch die experimentell induzierte Hypertonie zu beseitigen. Eine ähnliche Schutzwirkung gegenüber Cd(II) hat Zn(II) auch im Hodengewebe: Bei Ratten führt die subcutane Applikation von Cadmiumsalzen zu Gewebszerstörungen im Bereich der Tubuli seminiferi. Die gleichzeitige Gabe von Zinkacetat im Überschuß verhindert diese testikuläre Degeneration. Diese Befunde wurden dahingehend gedeutet, daß zwischen Cadmiumionen und Zinkionen eine Konkurrenz für biologisch wichtige molekulare Bindungsorte besteht, wobei Cd(II) inaktive Komplexe bildet (144).

Im Widerspruch zu diesem Konzept einer Beeinflussung der arteriellen Hypertension stehen die Ergebnisse einer Arbeit von Netsky et al. (139). Diese Autoren untersuchten bei 35 routinemäßigen Sektionsfällen atomabsorptionsspektrometrisch den Zinkgehalt in der Leber, der Lunge und den Nieren und korrelierten die festgestellten Werte mit dem Ausmaß arteriosklerotischer Veränderungen in der Aorta und dem Herzgewicht. Das Herzgewicht diente dabei zur Beurteilung einer vorhandenen Hypertension. Der Zinkgehalt in der Nierenrinde war signifikant höher als im Nierenmark. Beide Werte zeigten für alle untersuchten Fälle eine gute Korrelation. Eine interessante Feststellung war dabei, daß die Zinkkonzentration in der Nierenrinde signifikant mit dem Herzgewicht und dem Ausmaß der arteriosklerotischen Veränderungen in der Aorta korrelierte. Der Korrelationskoeffizient für den Zusammenhang Zinkkonzentration - Hypertonie betrug $r = 0,44$ ($p < 0,01$) und bei der Aortensklerose $r = 0,48$ ($p < 0,01$). Natürlich beweist eine solche statistische Beziehung nicht den kausalen Zusammenhang. Immerhin muß nach diesen Ergebnissen eine Akkumulation von Zn(II) in der Nierenrinde im Zusammenhang mit einer Hypertonie diskutiert werden. Leider wurde in dieser Arbeit nur aus pathologisch-anatomischen Gesichtspunkten auf das Vorliegen einer Hypertonie geschlossen. Die für diese Patienten angegebenen Todesursachen umfaßten eine Reihe von kardiovaskulären Krankheiten, Nierenerkrankungen und solchen Erkrankungen (z. B. Lupus erythematoses), bei denen eine Mitbeteiligung der Nieren möglich ist. Zwischen einer essentiellen Hypertonie und sekundären Hypertonieformen wurde nicht unterschieden. Eine Cadmiumbestimmung wurde ebenfalls nicht durchgeführt, so daß über den Quotienten Cadmium:Zink in diesen Fällen nichts ausgesagt werden kann. Aus den angeführten kontroversen Befunden geht hervor, daß weitere Untersuchungen über den Gehalt und die Verteilung von Zink und Cadmium im Nierenparenchym bei klinisch eindeutigen Hypertonie-

fällen und bei beruflich belasteten Personen erforderlich sind, um diese widersprüchlichen Beziehungen aufzuklären.

Ein weiterer klinischer Gesichtspunkt, der für einen Zinkmangel als mögliche Ursache der Atherosklerose spricht, muß noch erwähnt werden: In einem Vortrag auf dem VII. Internationalen Kongreß für Gerontologie in Wien (26.6. - 2.7. 1966) berichtete W. H. Strain (Rochester/Minn./USA), daß bei 25 Patienten mit verschiedenen Gefäßkrankheiten, die klinisch als Folgen einer Arteriosklerose gedeutet werden konnten, ein relativer Zinkmangel festgestellt wurde. Bei fünf dieser Patienten mit fortgeschrittenen Prozessen im Bereich der Arteria iliaca und Arteria femoralis konnte durch eine orale Therapie mit Zinksulfat die Ischämie gebessert und teilweise auch die Gehfähigkeit wieder hergestellt werden (212). Eine Erklärung für diesen therapeutischen Effekt des Zinks konnte Strain nicht geben. Bei Tierexperimenten mit radioaktivem Zink habe sich jedoch ergeben, daß das Element im Stoffwechsel der Arterienwand vermehrt umgesetzt werde. Außerdem beschleunige eine orale Therapie mit Zinksulfat die Wundheilung (Pories und Strain (155)). In analoger Weise könnte Zn(II) den Heilungsprozeß bei Gefäßinnenwandschädigungen günstig beeinflussen, da es ja ein Bestandteil von Enzymen und Coenzymen sei, die bei den Heilungsprozessen mitwirken. In diesem Zusammenhang sind auch die Ergebnisse Dreschers (57) interessant: Er beobachtete eine Hemmung der durch Dihydratichysterin ausgelösten Gefäßcalcinose bei Ratten, wenn gleichzeitig Zinkacetat verabfolgt wurde. Diese Beobachtungen bedürfen weiterer klinischer und experimenteller Überprüfung.

IV. Chrom

1: Vorkommen und wirtschaftliche Bedeutung

Arbeitsmedizinische Aspekte

Chrom kommt in der Erdkruste vorwiegend in Form von Oxiden vor, z. B. als Chromeisenstein ($\text{FeO} \cdot \text{Cr}_2\text{O}_3$). Es findet Verwendung in der Metallindustrie zur Herstellung von Legierungen, ferner in der Galvanotechnik beim Verchromen und Eloxieren. Chromverbindungen werden als Beiz-, Ätz- und Gerbmittel und zur Herstellung anorganischer Farbstoffe verwendet (12, 21, 210, 226). Seit der Entdeckung von Gray und Sterling (79), daß das Chromat-Ion eine große Affinität gegenüber Erythrocyten besitzt, wird radioaktives $^{51}\text{Cr(VI)}$ zur Markierung von Erythrocyten in Forschung und Klinik benützt.

Verbindungen des sechswertigen Chroms führen bei Inkorporation über Haut, Lunge und Intestinaltrakt zu Reizerscheinungen im Bereich der oberen Luftwege, Verätzungen und Ulcera an Haut und Schleimhäuten sowie Ekzemen der Haut als Ausdruck einer allergischen Sensibilisierung. Auch Ulcera im Bereich des Magen-Darm-Trakts wurden bei Chromatarbeitern beobachtet. Durch chronische Einwirkung von Chromaten auf die Bronchialschleimhaut kann ein Bronchialcarcinom entstehen. Außerhalb des arbeitsmedizinischen Bereiches wurden systemische Erkrankungen durch Chrom selten beschrieben, jedoch kann infolge resorptiver Giftwirkung eine hämorrhagische Nephritis auftreten (21, 124, 210, 226). Der Grund für die toxische Wirkung des sechswertigen Chroms liegt darin, daß das Chromat-Ion leicht die Zellmembranen durchdringt und stark oxydierend wirkt (124).

Eine Gesundheitsgefährdung durch dreiwertige Chromverbindungen ist weniger gegeben (12, 64, 210, 226). Die Toxizität solcher Verbindungen scheint nur bei parenteraler Gabe eine Rolle zu

spielen (124). Die höchste Konzentration von Cr(III) in der Nahrung, bei der noch keine toxische Wirkung (Erbrechen) beobachtet wird, liegt bei 15,0 ppm (50).

2: Chrom als Bioelement; Rolle im Stoffwechsel

2. 1: Vorkommen im biologischen Material

Als Bioelement ist Chrom erst in jüngerer Zeit erkannt worden. Mit empfindlichen Nachweismethoden (z. B. Atomabsorptionsspektrometrie, Neutronenaktivierungsanalyse, Emissionsspektrographie) kann das Element regelmäßig in biologischen Materialien nachgewiesen werden (124). In der Biosphäre kommt Chrom hauptsächlich in der dreiwertigen Valenzstufe vor (65, 124). Sechswertiges Chrom wird im Organismus zu Cr(III) reduziert. Die zweiwertige Valenzstufe tritt im biologischen Bereich wahrscheinlich nicht auf, da Cr(II) sehr leicht oxydiert wird. Das dreiwertige Chrom ist die stabilste Valenzstufe und kann durch Koordination mit sauerstoff- und stickstoffhaltigen Liganden zahlreiche Komplexe bilden (12, 124). Aus den Mineralien gelangt Chrom in den Boden und von da aus in den pflanzlichen und tierischen Organismus. Die Chromaufnahme durch die Vegetation ist dabei von vielen Faktoren, wie z. B. der chemischen Bodenbeschaffenheit, abhängig. In verschiedenen Gebieten der Erde wurde Chrom als Spurenelement versuchsweise zur Bodenverbesserung verwendet. Der günstige Einfluß auf den Pflanzenwuchs läßt darauf schließen, daß in manchen Böden ein relativer Chrommangel besteht (Literatur bei Bersin (12) und Mertz (124)).

Menschliche und tierische Gewebe enthalten, bezogen auf das Frischgewicht, zwischen 20 und mehreren 100 ppm Chrom. Dabei bestehen große Unterschiede zwischen den Spezies (192). Auch die verschiedenen Organe und Gewebe, z. B. des menschlichen Körpers, variieren in ihrem Chromgehalt sehr stark. Nach Schroeder et al. (201) beträgt

der Chromgehalt des Körpers bei einem "Durchschnittsamerikaner" von 70kg Gewicht unter Ausschluß der Knochensubstanz 1,72mg. Mit einem Anteil von 75% bilden die Haut, die Muskulatur und das Fettgewebe die größten Speicherorgane. Die höchsten Gewebskonzentrationen wurden in der Haut ($0,31 \pm 0,099 \mu\text{g/g}$ Naßgewicht), im Fettgewebe ($0,032 \pm 0,0051 \mu\text{g/g}$), im Omentum ($0,031 \pm 0,0037 \mu\text{g/g}$) und in der Lunge ($0,23 \pm 0,022 \mu\text{g/g}$ Naßgewicht) festgestellt. Dabei ist die hohe Lungenkonzentration wahrscheinlich auf die inhalative Aufnahme von Chrom mit der Atemluft zurückzuführen. Dies ergibt sich aus der signifikanten Korrelation des Chromgehalts in diesem Organ mit anderen in verschmutzter Luft vorkommenden Spurenmetallen (201).

Chrom wird offenbar auch von Teilen des Zentralnervensystems akkumuliert. Voinar (234) fand hohe Konzentrationen an Chrom in der Groß- und Kleinhirnrinde (500 bzw. 8000 ppm Aschegewicht). Hohe Konzentrationen an Chrom weist auch der Nucleus caudatus auf (117).

Bei Untersuchungen über den Chromgehalt von menschlichen Geweben aus den USA, Afrika, Europa, Nah- und Fernost (192, 221, 222) zeigten sich bemerkenswerte geographische Unterschiede. In einem weitaus höheren Prozentsatz als bei den außeramerikanischen Geweben lag bei den untersuchten Geweben von US-Amerikanern der Chromgehalt unterhalb der Nachweisgrenze der verwendeten emissionsspektrographischen Methode (187). Der aus dem Vergleich des Chromgehalts in sieben weichen Geweben abgeschätzte Gesamtgehalt des Körpers unter Ausschluß der Knochensubstanzen betrug für die USA 1,72mg, für den Fernen Osten 7,70mg, für den Nahen Osten 9,63mg und für Afrika 2,73mg (201). Interessant war auch ein Vergleich des Chromgehalts in der Aorta: Bei weißen Amerikanern war die Konzentration im veraschten Gewebe niedriger als bei Weißen außerhalb der USA, Indianern, Afrikanern, Orientalen und Europäern (187). In 103 Aorten von weißen Amerikanern fanden sich im Mittel $2,0 \pm 0,5$ ppm Chrom (Aschegewicht); in 13 Fällen konnte kein Chrom nachgewiesen werden. Dagegen war beispielsweise

bei fünf Aorten aus der Schweiz Chrom ausnahmslos in allen Fällen nachweisbar. Die mittlere Konzentration betrug 30 ± 23 ppm.

Offenbar hat das Lebensalter einen beträchtlichen Einfluß auf den Chromgehalt menschlicher Gewebe (184, 187, 201, 220). Nach spektrographischen Untersuchungen autoptisch gewonnener Gewebe aus den USA waren in den ersten Lebenswochen durchwegs hohe Konzentrationen an Chrom nachweisbar. In der Niere und in der Leber blieben die Konzentrationen bis zum Alter von 10 Jahren in etwa konstant und fielen danach rasch ab (siehe Abbildungen 2 und 3). In der Aorta, der Lunge, dem Herzen und in der Milz trat der Abfall bereits innerhalb der ersten Lebensmonate ein. Die niedrigen Chromkonzentrationen blieben dann für den Rest des Lebens bestehen. Lediglich der Chromgehalt in der Lunge wich von diesem allgemeinen Schema ab. In diesem Organ kam es nach dem 20. Lebensjahr zu einer allmählichen Akkumulation von Chrom. Dieser Anstieg beruhte wahrscheinlich auf einer Aufnahme von Chrom mit der Atemluft (187, 201). Das in der Lunge akkumulierte Chrom wurde offenbar nicht mit anderen Geweben ausgetauscht, da bei hohen Chromkonzentrationen in der Lunge die übrigen Gewebe einen relativen Chrommangel aufweisen konnten.

Beim Vergleich mit den Organen aus anderen Teilen der Welt zeigte sich wiederum der geographische Einfluß: Die Gewebskonzentrationen von Proben außerhalb der USA zeigten keinen konstanten Abfall im Zusammenhang mit dem Lebensalter (201).

Abbildung 2:

Chrom in der Milz und Niere (USA)

Es sind die durchschnittlichen Chromkonzentrationen in Milz (135 Fälle) und Niere (176 Fälle) in Abhängigkeit vom Lebensalter aufgetragen. Bei Erwachsenen betrug die mittlere Chromkonzentration 0,5 bzw. 1,0 ppm. Die Zahlen im Klammern geben an, in wieviel Prozent der Fälle in der jeweiligen Altersstufe Chrom nicht nachweisbar war.

(Nach Schroeder, 1967 (186)).

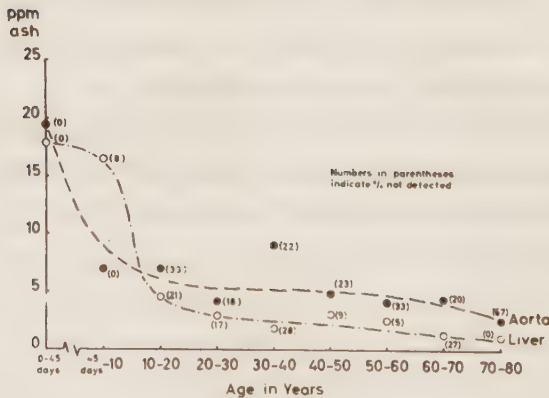
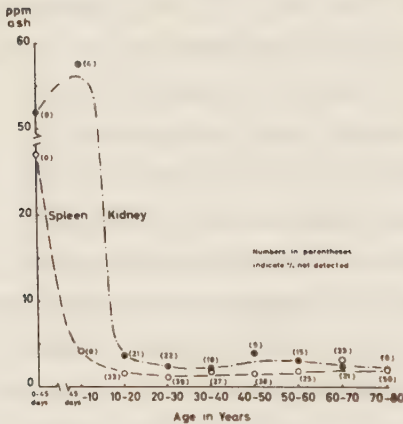


Abbildung 3:

Chrom in der Leber und der Aorta (USA)

Die durchschnittlichen Chromkonzentrationen in 136 Lebern und 103 Aorten sind in Abhängigkeit vom Lebensalter aufgetragen. Die mittleren Konzentrationen bei Erwachsenen betrugen 0,7 bzw. 2,0 ppm. Die

Zahlen in Klammern geben an, in wieviel Prozent der Fälle in der jeweiligen Altersstufe Chrom nicht nachweisbar war.

(Nach Schroeder, 1967 (186)).

Die Konzentrationen von Chrom im Blut, die von verschiedenen Autoren mitgeteilt wurden, bringt Tabelle 7. Die meisten dieser Werte liegen zwischen 20 und 50 ppb, so daß dieser Bereich als repräsentativ für den Chromspiegel im Blut angesehen werden kann.

Tabelle 7:

Chromkonzentrationen im Blut

<u>Autoren</u>	<u>Material</u>	<u>Chrom, ppb</u>		<u>Methode</u>
		Mittelwert	Bereich	
Feldman et al. (66)	Plasma	29	11- 64	atomabsorptions- spektrometrisch
	Erythrocyten	26	21- 36	
Imbus et al. (97)	Vollblut	27,6	13- 55	kolorimetrisch
Mertz (124)	Plasma	35	15- 75	nicht angegeben
		13	12- 16	
Miller u. Yoe (129)	Plasma		17- 52	kolorimetrisch
	Erythrocyten		14- 38	
Monacelli et al. (132)	Plasma	180	80-300	spektrochemisch
Paixao u. Yoe (142)	Plasma	24	16- 38	spektrochemisch
		22	11- 41	
Pierce u. Cholak (152)	Vollblut		15- 55	atomabsorptions- spektrometrisch
Bowen (20)	Vollblut	6,2 - bezogen auf das Trockengewicht		Neutronenaktivie- rungsanalyse

Über den Chromgehalt von Geweben bei verschiedenen Krankheiten, z. B. Tumoren, finden sich in der Literatur nur wenige Angaben. Sie sind außerdem zum Teil widersprüchlich (Literatur bei Mertz (124)). In den Haaren diabetischer Kinder wurden im Vergleich zu gesunden Kindern niedrigere Chromkonzentrationen gefunden (83).

2. 2: Aufnahme von Chrom mit der Nahrung

Transport und Verteilung

Ausscheidung

Angaben über den Chromgehalt in den gebräuchlichsten Nahrungsmitteln finden sich bei Schroeder et al. (192, 201). Einen niedrigen Chromgehalt weisen Seefische und andere Meerestiere auf. Auffallend gering ist auch die Konzentration des Elements in raffinierten Zuckern und verfeinerten Getreideprodukten. Beim starken Ausmahlen des Getreides geht das hauptsächlich in der Hülsenschicht konzentrierte Chrom verloren. Ähnlich verhält es sich bei der Zuckerraffinade: Brauner Zucker und Rohsirup enthalten beträchtlich mehr Chrom als weißer Zucker (201). Vergleichsweise wenig Chrom enthalten auch Fette und Öle. Die durchschnittliche Chromaufnahme mit der Nahrung wird für die USA mit 52-80µg pro Tag angegeben (118, 192). Je nach der Zusammensetzung der Nahrung ist jedoch die Schwankungsbreite sehr groß (zwischen 5 und 115µg). Die Chromaufnahme hängt somit u. a. auch stark von den individuellen Essgewohnheiten ab.

Der Chromgehalt des Trinkwassers ist demgegenüber für die tägliche Aufnahme von geringerer Bedeutung. In den USA reichte der Gehalt von nicht meßbaren Mengen bis zu 35 ppb, mit einem Medianwert von 0,43µg/l (58). In der Luft über urbanen Gebieten der USA wurden Chromkonzentrationen von weniger als 0,002 bis zu 0,12µg/m³ festgestellt. Etwa die Hälfte der Proben enthielt zwischen 0,002 und 0,02µg/m³. Die höheren Werte fanden sich vor allem in Industriegebieten (217). Schroeder und Mitarbeiter (192) errechneten für die Bewohner der entspre-

chenden Gebiete aus diesen Angaben eine jährliche inhalative Chrombelastung von 11-110 μ g. Das im Lungenparenchym akkumulierte Chrom wird aber wahrscheinlich nicht mit dem übrigen Körperpool ausgetauscht (124, 201).

Eine Zusammenstellung weiterer relevanter Daten aus verschiedenen Teilen der Welt findet sich bei Mertz (124). Sie zeigt, daß bei der Bevölkerung verschiedener geographischer Regionen ein relativer Chrommangel vermutet werden kann. Ein Chromdefizit in der Nahrung wurde insbesondere auch zusammen mit einem Proteinmangel bei Flüchtlingen in Jordanien und Nigeria festgestellt (93). Der tatsächliche Chrombedarf des Menschen ist nach den bisherigen Kenntnissen noch nicht sicher bekannt (124).

Die Absorption von Chrom aus dem Darm erfolgt wahrscheinlich im Jejunum oder oberen Ileum, da eine operative Ausschaltung von 40% des Dünndarms und des Colons die Aufnahme von oral verabreichtem Chromacetat nicht beeinträchtigte (201). Dreiwertiges Chrom wird aus dem Darm nur schlecht absorbiert. Donaldson und Barreras (56) fanden, daß nur 0,1-1,2% (im Mittel 0,5%) einer oralen Dosis von Cr(III)-Chlorid von Patienten im Urin ausgeschieden wurden. Eine ähnlich geringe Absorptionsquote beobachteten auch Schroeder et al. (201) bei einem 67-jährigen Mann, der nach oraler Aufnahme von 20mg Cr(III) in Form von Hexaharnstoff-Chromchlorid in den nächsten zwei Tagen jeweils nur 0,76% der Dosis ausschied. Visek et al. (232) stellten bei Ratten eine intestinale Absorption von weniger als 0,5% einer oralen Dosis fest. Aus den Ergebnissen von Ganzkörperzählungen bei Ratten, die radioaktives $^{51}\text{Cr Cl}_3$ über eine Magensonde erhielten, wurde eine etwas höhere enterale Absorption von 2-3% berechnet (127). Alle angegebenen Werte unterschätzen jedoch etwas die tatsächlich absorbierte Menge, da Chrom nicht nur über die Niere, sondern auch mit dem Stuhl ausgeschieden wird (91). Die Absorptionsquote von Chro-

maten scheint gegenüber dreiwertigem Chrom etwas höher zu sein (103). - 2,1% einer oralen Dosis von Cr(VI) wurden im Urin ausgeschieden (56). Es ist anzunehmen, daß die natürlichen Chrom-Komplexe in der Nahrung besser aufgenommen werden als einfache Salze (124).

Das absorbierte Cr(III) erscheint in den Plasma-Proteinfractionen in einer dosisabhängigen Verteilung. Physiologische Mengen werden fast völlig an Siderophilin gebunden (91). Höhere Dosen von Cr(III) sättigen die Bindungskapazität des Siderophilins, und das überschüssige Chrom wird an die anderen Serum-Proteinfractionen gebunden. Radioaktives $^{51}\text{Cr(III)}$ wird bevorzugt von RES, Leber, Milz, Hoden und Nebenhoden aufgenommen. Eine besondere Speicherung findet auch im Knochenmark statt. Gehirn und Muskulatur haben dagegen nur eine geringe Affinität gegenüber injiziertem $^{51}\text{Cr(III)}$ (91, 107, 232). Mit der Ausnahme von Chromaten wurden alle injizierten Chromverbindungen rasch aus dem Plasma eliminiert, während die verschiedenen Organe das Element längere Zeit retinierten. Das läßt darauf schließen, daß zwischen dem Chrom im Plasma und den übrigen Speichern kein Gleichgewicht besteht. Der Chromspiegel im Plasma ist deshalb kein verlässlicher Indikator für die Chromsättigung der Gewebe. Er hat auch nur in extremen Fällen eine Beziehung zur nutritiven Chromaufnahme (124). Bei Untersuchungen über die subzelluläre Verteilung des natürlich vorkommenden Chroms in der Leber (59) wurde eine besondere Anreicherung im Kernmaterial festgestellt.

Die Ausscheidung von Chrom aus dem Körper erfolgt mit dem Urin und mit dem Stuhl. Der renale Ausscheidungsweg ist der wichtigere. Etwa 80% einer injizierten Chrommenge werden über die Niere ausgeschieden. Der quantitative Aspekt der Chromausscheidung über den Intestinaltrakt ist gegenwärtig noch unklar (124). Die renale Clearance einer intravenösen Einzeldosis von radioaktivem Cr(III)-Chlorid

wurde von Collins et al. (36) beim Hund bestimmt. Das dialysierbare Cr(III), d. h. das im Plasma mit niedermolekularen Liganden koordinierte Cr(III) wurde glomerulär filtriert, aber bis zu 63% wurden von den Tubuli wieder rückresorbiert. Proteingebundenes Chrom wurde dagegen nur zu einem geringen Teil ausgeschieden. Das sehr stabile Chelat von Chrom mit EDTA wird im Tubulussystem nicht reabsorbiert (207).

Einen Überblick über die renale Ausscheidung von Chrom bei Normalpersonen bringt Tabelle 8:

Tabelle 8:

Chromausscheidung im Urin

<u>Untersucher</u>	<u>Chromgehalt</u> Mittelwert u. Streubereich	<u>Methode</u>
Imbus et al. (97)	4 μ g/l (1,8-11,0 μ g/l)	kolorimetrisch
Pierce u. Cholak (152)	5 μ g/l (3,5-6,5 μ g/l)	atomabsorptions- spektrometrisch
Schaller et al. (170)	1,3 $\pm$ 0,6 μ g/l	atomabsorptions- spektrometrisch
Väkl (233)	13 $\pm$ 6 μ g/24 ^h (4-24 μ g/24 ^h)	atomabsorptions- spektrometrisch

2. 3: Rolle des Chroms im Stoffwechsel

Chrom kommt als freies Ion im Organismus nicht vor. In hydratisierter Form, als Hexaquo-Chrom-Kation, neigt es bereits bei physiologischem pH zur Hydrolyse und Bildung kolloidaler polymerer Komplexe über OH-Brücken. Es muß deshalb durch stabilisierende Liganden geschützt werden. Verschiedene Aminosäuren und vor allem auch Pyrophosphat sind in der Lage, mit Chrom eine Koordinationsbindung einzugehen und die Präzipitation zu verhindern (Literatur bei Mertz

(124)). Auch ATP und seine Derivate können Cr(III)-Salze löslich machen (140). Cr(III) kann durch Sprossenbindungen die Moleküle verschiedener Proteine miteinander verknüpfen. Möglicherweise spielen solche Koordinationsbindungen bei der Stabilisierung der Tertiärstrukturen von Proteinen eine Rolle (124). Nukleinsäuren (DNS und RNS) enthalten fest gebundenes Chrom in hoher Konzentration (239, 240, 241). Es wird angenommen, daß das Element zur Aufrechterhaltung der geordneten Konfiguration beiträgt (74, 95, 240).

Die Koordinationsbindung von Cr(III) mit Proteinen könnte auch die Grundlage für den stimulierenden Einfluß auf verschiedene Enzymsysteme bilden (124). So wurde beispielsweise durch Zugabe von Cr(III) zu einem Succinyl-Cytochrom C-Dehydrogenasesystem in vitro eine Steigerung der Sauerstoffaufnahme beobachtet (94). Für die Phosphoglukomutase spielt Chrom möglicherweise eine wichtige Rolle als metallischer Cofaktor (209). Nach Gabe von Cr(III) in vitro und in vivo wurde eine Steigerung der Fettsäure- und Cholesterinsynthese aus Acetat in der Rattenleber beobachtet (45). Durch Austauschdialyse von kristallinem Trypsin gegen Metallsalze in Phosphatpuffer konnte nachgewiesen werden, daß Chromionen dieses Ferment am stärksten aktivieren (112). - Andererseits kann Chrom wie andere Metalle auch enzymatische Reaktionen hemmen, wenn seine Konzentration im Reaktionsmedium für das jeweilige Enzym zu hoch ist. Eine solche unspezifische Hemmung durch Chrom wurde u. a. für die Thromboplastin-Aktivität (31), die β -Glukuronidase (67) und die bakterielle Urease (89) berichtet.

Seine wichtigste Aufgabe hat Chrom als essentielles Spurenmetall wahrscheinlich im Zusammenhang mit der Regulierung des Kohlehydratstoffwechsels, da es für eine optimale Wirkung des Insulins notwendig ist (123). Ein experimenteller Chrommangel führt bei Ratten (203) und bei Affen (48) zu Störungen der Glukosetoleranz. Bei einem

schweren Defizit tritt ein Zustand ein, der pathophysiologisch einem leichten bis mittelschweren Diabetes ähnelt: In einem hohen Prozentsatz weisen solche Tiere erhöhte Nüchternblutzuckerspiegel, eingeschränkte Glukosetoleranz, Glukosurie und Wachstumsverzögerung auf (185). Bei Gabe von dreiwertigen Chromverbindungen werden diese Störungen verhütet bzw. die gestörten physiologischen Funktionen wiederhergestellt. In seiner biologisch aktiven Form sorgt dabei ein kationischer Cr(III)-Komplex, als "Glukosetoleranzfaktor" (GTF), für die rasche Entfernung der Glukose aus dem Blut (125, 202, 203). GTF-aktive Substanzen konnten durch chemische Fraktionierung aus Brauereife und aus getrockneten und pulverisierten Schweinenieren gewonnen werden (203). Der Glukosetoleranzfaktor wirkt nur zusammen mit Insulin. Der Nüchternblutzuckerspiegel wird beispielsweise durch den GTF nicht beeinflusst. Beim Vorliegen eines Chromdefizits kommt es nach Insulingabe nur zu einer abgeschwächten hypoglykämischen Reaktion. Ferner ist der Einbau von Glukose in Gewebsglykogen verringert. Versuchstiere mit ausreichender Chromzufuhr wiesen nach längerem Fasten im Vergleich zu Kontrolltieren mit Chromdefizit höhere Gewebsspiegel an Glykogen auf. Nach diesen Ergebnissen ist anzunehmen, daß die eingeschränkte Glukosetoleranz der Versuchstiere mit Cr(III)-Mangel auf einem geringeren Ansprechen gegenüber endogenem Insulin beruht (124).

Die Abhängigkeit der biologischen Wirkung des Chroms vom Vorhandensein einer adäquaten Menge Insulin zeigte sich auch bei verschiedenen in vitro-Versuchen mit Geweben von Ratten, die an einem nutritiven Chrommangel litten. Die Empfindlichkeit der Gewebe gegenüber kleinen Insulindosen war bei einem Chrommangel generell herabgesetzt. Durch Zugabe von Cr(III) in Form einfacher Komplexe zum Inkubationsmedium, ließ sich in einem engen optimalen Dosisbereich die Wirkung von Insulin auf die Glukoseaufnahme durch das Fettgewebe steigern (125). In gleicher Weise verstärkte Chrom den Insulin-

effekt bei der Utilisation von Glukose zur Fettsynthese (125) und bei der Oxidation zu CO_2 (127).

Über den genauen Wirkungsmechanismus von Chrom im Zuckerstoffwechsel ist wenig bekannt. In Versuchen über den insulinabhängigen Transport von D-Galaktose durch die Membran der Muskelzelle (126) konnte nachgewiesen werden, daß Chrom zusammen mit Insulin auf diesen Transportmechanismus wirkt. Darüber hinaus muß Chrom ebenso wie Insulin noch intrazelluläre Wirkungsorte besitzen. Mertz (124) diskutiert verschiedene Hypothesen über das Zusammenwirken beider Stoffe. Es ist denkbar, daß Chrom die initiale Reaktion zwischen dem Insulin und einem spezifischen Membranrezeptor katalysiert. Diese Möglichkeit wurde an isolierten Lebermitochondrien als Modellsystem untersucht (27). Die dabei gefundenen Ergebnisse und die Resultate polarographischer Messungen an Mitochondriensuspensionen (32, 33), bei denen eine Bindung von Insulin und Chrom an Sulfhydrylgruppen der Mitochondrien nachgewiesen wurde, wurden dahingehend gedeutet, daß Chrom zur Ausbildung von Disulfidbrücken zwischen den SH-Gruppen der Proteinketten des Insulins und denen der Mitochondrien beiträgt. In einem solchen ternären Komplex würde Chrom eine Koordinationsbindung mit den vier Schwefelatomen der Disulfidbrücken eingehen (124).

Außer den beschriebenen Störungen des Glukosestoffwechsels wurden bei Chrommangel auch Lipidstoffwechselstörungen und atherosklerotische Veränderungen beobachtet. Ratten, die während ihrer natürlichen Lebensspanne bei einem Futter mit niedrigem Chromgehalt ($0,14 \mu\text{g/kg}$ Trockengewicht) gehalten wurden, zeigten neben erhöhten Nüchternblutzuckerspiegeln und verschlechterter Glukosetoleranz einen Anstieg des Serumcholesteringehalts mit dem Alter (190) sowie eine Zunahme der Lipide in der Aorta mit Vermehrung atherosklerotischer Plaques (196). Männliche Ratten, denen mit dem Trinkwasser 1 ppm Chrom zugeführt wurde, hatten demgegenüber signifikant nie-

drigere Serumcholesterinwerte. Bei weiblichen Ratten waren 5 ppm Chrom erforderlich, um den Cholesterinspiegel niedrig zu halten. Ebenfalls 5 ppm benötigten beide Geschlechter zur Kontrolle des Glukosestoffwechsels. Das Serumcholesterin konnte in einem ähnlichen Versuch über einen Zeitraum von zwei Jahren hinweg im Normbereich gehalten werden, wenn den Tieren ausreichend Chrom zugeführt wurde (189, 201). Die Tiere mit einem Chrommangel zeigten wiederum einen Anstieg des Cholesterins im Blut mit dem Alter und eine Vermehrung der Lipide in der Aorta.

Anscheinend ist die Beeinflussung des Serumcholesterins durch Chrom jedoch nicht spezifisch, da andere Spurenmetalle, wie z. B. Cadmium und Blei, eine ähnliche Wirkung hatten (190, 193, 197). Da außerdem männliche und weibliche Ratten unterschiedlich darauf ansprachen (196), dürften außer dem Chrom noch weitere Faktoren wirksam gewesen sein. Es ist deshalb schwierig, die Bedeutung des Chroms in der Nahrung für den Cholesterinspiegel abzuschätzen. Demgegenüber scheint der Einfluß des Chroms auf die Lipidablagerungen in der Aorta spezifischer und weniger vom Geschlecht der Versuchstiere abhängig zu sein (124). Der biochemische Mechanismus der Chromwirkung in der Aorta ist aber nicht bekannt.

Chrom beeinflusst zusammen mit Insulin auch den aktiven Transport von Aminosäuren in die Zellen und stimuliert den Einbau verschiedener Aminosäuren in Proteine (164). Bei einem Mangel an Chrom ist deswegen die Utilisation von Aminosäuren zur Eiweißsynthese gestört. Als intrazellulärer Wirkungsort des Insulins bei der Proteinsynthese werden die Ribosomen diskutiert (243). Es ist nicht geklärt, ob Chrom ebenfalls an dieser Stelle wirkt (124).

Ein Chromdefizit in der Nahrung hat einen negativen Einfluß auf das Wachstum, die Mortalität und die Lebensspanne von Ratten und Mäusen (194, 195, 197). Ausreichende Chromzufuhr verbessert die Toleranz gegenüber Stress-Situationen (124).

2. 4: Akute Veränderungen des Plasma-Chromspiegels

Der Plasmagehalt an Chrom bietet keinen sicheren Anhalt für ein etwaiges Chromdefizit im Körper. Er weist keinen Zusammenhang mit Störungen des Kohlehydratstoffwechsels oder dem Lebensalter auf (124). Ein besserer Indikator für einen Chrommangel ist die Reaktion des Plasma-Chromspiegels auf eine Provokation durch Glukose. Glinsmann und Mitarbeiter (77) stellten fest, daß eine orale Belastung mit 100g Glukose bei gesunden jungen Versuchspersonen innerhalb von 30-120 Minuten einen Anstieg des Chromgehalts im Plasma auf etwa das Doppelte des Ausgangswertes hervorrief. Dieser Anstieg des Chroms im Plasma nach Glukosebelastung wurde auch von anderen Autoren (118) bestätigt. Bei Diabetikern dagegen war ein solcher Anstieg nicht in allen Fällen zu beobachten. Bei vier Diabetikern mit gestörter Glukosetoleranz sprach der Plasma-Chromspiegel überhaupt nicht auf Glukose an. Nachdem zwei dieser Patienten über einen längeren Zeitraum täglich Spuren Mengen von trivalentem Chrom erhalten hatten, was zu einer Verbesserung der Glukosetoleranz führte, zeigten sie ebenfalls einen ausgeprägten Anstieg des Chromspiegels nach Glukosebelastung. Ein solches positives Testergebnis wurde bei Diabetikern auch dann erzielt, wenn durch die Chromzufuhr keine Besserung der Glukosetoleranz eintrat (80). Aus diesen Beobachtungen wurde geschlossen, daß der Anstieg des Chroms im Plasma aus einem spezifischen Pool erfolgte, der bei den Personen, die zunächst nicht auf Glukose angesprochen hatten, möglicherweise ein Defizit aufwies. Durch die längere Chromsubstitution wurde dieser Mangel ausgeglichen. Man weiß noch nicht, in welcher Form dieses Chrom im Plasma auftritt, aber man könnte sich vorstellen, daß es der biologisch aktive Komplex (Glukosetoleranzfaktor) ist, der an das Plasma abgegeben wird, wenn überschüssige Glukosemengen dem Stoffwechsel zugeführt werden müssen.

Schroeder (186, 187) stellte nach oraler Glukosebelastung einen starken Anstieg der Chromausscheidung im Urin fest. Hopkins (91) zeigte, daß bei der Ratte 20-30% einer im physiologischen Bereich liegenden Dosis von $^{51}\text{Cr(III)}$ innerhalb von zwei Stunden über die Nieren ausgeschieden werden. Es ist deshalb anzunehmen, daß trotz tubulärer Rückresorption (36) ein großer Teil des Chroms im Plasma nach Glukoseprovokation verloren geht.

3: Diskussion

Chromdefizit beim Menschen

Bedeutung für die Atherosklerose

Der Zusammenhang zwischen Störungen des Glukosestoffwechsels und der Atherosklerose ist seit längerem bekannt. Arteriosklerotische Veränderungen gehören zu den schwerwiegendsten Komplikationen des Diabetes mellitus und stellen heute mit die häufigste Todesursache bei dieser Stoffwechselstörung dar (201). Bei Coronarerkrankungen findet man in vielen Fällen Störungen des Kohlehydratstoffwechsels mit verringerter Glukosetoleranz und Veränderungen der Plasmalipide, ohne klinisch manifesten Diabetes (4, 61, 206, 211). Die Stoffwechselprozesse beim Abbau und bei der Synthese von Fettsäuren und die Glukoseutilisation sind über Acetyl-Coenzym A miteinander verknüpft. Außerdem lassen sich Beeinflussungen des Plasmalipidspiegels durch Kohlehydraternährung nachweisen (4, 109). Bei älteren Personen, die im allgemeinen in einem höheren Prozentsatz arteriosklerotische Veränderungen aufweisen, wurde eine eingeschränkte Glukosetoleranz festgestellt (118). Die hauptsächlichen biochemischen Störungen und pathologischen Veränderungen, die beim Menschen im Zusammenhang mit der Atherosklerose beobachtet werden, können nach Schroeder und Mitarbeitern (201) folgendermaßen zusammengefaßt werden: Erhöhung des Serumcholesterins und anderer Lipidfraktionen, verringerte Toleranz gegenüber oraler oder parenteraler Glukosebelastung - manchmal

verknüpft mit einer mäßigen diabetischen Stoffwechsellaage - und vermehrten Lipideinlagerungen mit atherosklerotischen Plaques in den Gefäßen. Alle diese Veränderungen lassen sich experimentell durch Einschränkung der Chromzufuhr beim Versuchstier erzeugen. Sie sind bei entsprechender Chromsubstitution zu verhüten bzw. zum Teil wieder reversibel. Die kausale Rolle des Chroms bei der Entstehung eines diabetesähnlichen Syndroms mit atherosklerotischen Gefäßveränderungen im Tierexperiment ist nicht zu bezweifeln.

Die Bedeutung eines Chrommangels für die entsprechenden Krankheitsbilder beim Menschen ist jedoch nicht so leicht abzuschätzen. Der Nachweis eines Chromdefizits im Körper ist im Einzelfall schwierig zu führen. Der Plasmaspiegel an Chrom erwies sich dafür nicht als geeignetes Kriterium. Der Anstieg des Plasma-Chroms nach Glukosebelastung bietet möglicherweise einen guten Anhalt für das Vorhandensein von Cr(III) in einem speziellen und biologisch wichtigen Pool (77). Abgesehen von dem größeren Aufwand dieses Tests wird das Ergebnis aber u. U. von den Veränderungen des Insulinspiegels als Reaktion auf die Glukosebelastung beeinflusst (124). Physiologische und pathologische Veränderungen im Chromgehalt des Körpers wirken sich auch auf den Chromgehalt des Kopfhaaars aus (83, 84). Der Streubereich der Chromwerte in den Haaren ist enger als in anderen Geweben, und die vergleichsweise hohe Konzentration (im Mittel bei Normalpersonen $0,8 \mu\text{g/g}$) erlaubt eine zuverlässige Analyse. Hier bietet sich wahrscheinlich eine Möglichkeit für die Untersuchung größerer Kollektive, sobald genügend Bezugswerte erarbeitet sind. Der sicherste Weg zur Feststellung eines Chrommangels beim Menschen ist der Nachweis einer Einschränkung der Glukosetoleranz in einer genügenden Anzahl von Tests, zusammen mit der Beobachtung einer signifikanten Besserung oder Normalisierung nach Zufuhr physiologischer Mengen von Chrom über einen längeren Zeitraum. Hierzu sind klinisch kontrollierte Bedingungen erforderlich (124).

Trotzdem der Nachweis eines Chromdefizits im Einzelfall schwierig ist, lassen die bereits zitierten Untersuchungen über geographische Unterschiede im Chromgehalt der Gewebe sowie der ungleiche Gehalt in den Nahrungsstoffen darauf schließen, daß in manchen Populationen eine negative Chrombilanz besteht. Einen besonderen Aspekt bildet dabei der Abfall des Chromgehalts in den Geweben mit steigendem Alter, der in den USA beobachtet wurde. Nach den Ergebnissen von Tipton (220) unterscheidet sich Chrom darin von anderen Spurenelementen. Ein Abfall der Gewebskonzentrationen in der 1. und 2. Lebensdekade wurde für mehrere essentielle Spurenelemente festgestellt (187). Die Werte blieben danach jedoch konstant, während der Gehalt an Chrom ständig weiter abfiel (vgl. Abbildungen 2 und 3). Es ist kaum anzunehmen, daß es sich dabei um den physiologischen Vorgang einer Elimination überschüssiger Chrommengen handelt, die der Körper in höherem Alter nicht mehr benötigt, da in den Geweben aus anderen Teilen der Welt kein solcher Altersgang festgestellt werden konnte (201). Möglicherweise beruht der Abfall des Chromgehalts auf einer mangelnden Zufuhr mit der Nahrung. In einer orientierenden Bilanz über die Verhältnisse in den USA stellte Mertz (124) fest, daß die Zufuhr mit der Nahrung ($50-80\mu\text{g}/\text{die}$) nicht ausreicht, um die täglichen Verluste ($7-8\mu\text{g}$ im Urin, ohne Berücksichtigung der Ausscheidung im Stuhl) auszugleichen. Unter Zugrundelegung des höchsten Resorptionsfaktors für eine orale Dosis von Chromchlorid von 3% (127) wären dazu mindestens $270\mu\text{g}$ Chrom erforderlich. Zu einem Chrommangel trägt besonders die Bevorzugung stark raffinierter Kohlehydrate bei, deren Chromgehalt nur $1/2 - 1/4$ der natürlichen Produkte ausmacht (201). Dabei dürfte auch der bereits beschriebene Chromverlust über die Niere nach Glukosebelastung eine Rolle spielen.

Im Vergleich zu den Werten des Erwachsenenalters finden sich bei Neugeborenen hohe Chromkonzentrationen. Der Chrombedarf des Foetus belastet sehr stark die Chromspeicher des mütterlichen Organismus.

Schroeder et al. (192) wiesen nach, daß mehrfache Gravidität zu einer Erschöpfung der Chromvorräte in der Leber weiblicher Ratten führen kann. Der Bedarf des Foetus wird dabei nur durch biologisch wirksame Chromverbindungen aus dem mütterlichen Organismus gedeckt (124). Einfache anorganische Chromverbindungen können die Placentarschranke nicht passieren (165, 232). Hambidge und Rodgerson (84) konnten zeigen, daß bei Frauen nach mehreren Geburten der Chromgehalt in den Haaren weniger als ein Drittel der Konzentration bei Nulliparae ausmacht. Es ist möglich, daß der Chromverlust des mütterlichen Organismus etwas mit der bekannten Verschlechterung der Glukosetoleranz bei steigender Geburtenzahl zu tun hat (124). Einen hoch signifikanten Unterschied beobachteten die gleichen Autoren (83) zwischen dem Chromgehalt in den Haaren normaler und diabetischer Kinder. Das geometrische Mittel in der Gruppe normaler Kinder war $0,85\mu\text{g/g}$ und in der Gruppe der diabetischen Kinder $0,56\mu\text{g/g}$ ($p < 0,001$). Die Ursache und Bedeutung des niedrigen Chromgehalts im Gewebe bei jugendlichen Diabetikern ist noch nicht geklärt.

Es existieren bisher nur indirekte Hinweise dafür, daß ein Mangel an Chrom ein Ursachenfaktor der Atherosklerose beim Menschen sein kann.

Einige der pathologischen Veränderungen, die im Zusammenhang mit der Atherosklerose stehen, insbesondere der gestörte Glukosestoffwechsel und die Erhöhung des Serumcholesterins, konnten durch orale Medikation von Chromverbindungen in einer Reihe von Fällen günstig beeinflußt werden. So konnten Glinsmann und Mertz (78) bei drei von sechs Diabetikern durch orale Gabe von Cr(III) , in einer Dosierung von $150\text{--}1000\mu\text{g/die}$ über eine Zeitdauer von 15–120 Tagen, eine Verbesserung der Glukosetoleranz erzielen. Eine kurzzeitige Anwendung des Elements war ineffektiv. Die Glukoseutilisation bei Normalpersonen wurde nicht beeinflußt. Daraus wurde geschlossen, daß Chrom auch beim Menschen für die optimale Glukoseverwertung notwendig ist. Mertz (124) konnte unter klinisch kontrollierten Bedingungen eine Verbesserung

der Toleranz gegenüber oraler Glukosebelastung bei vier Diabetikern nach Gabe von Cr(III)-Chlorid (180-1000µgCr/die) beobachten, wobei ein Patient eine generelle Erniedrigung der Blutzuckerkurve aufwies. Eine Besserung wurde auch bei einem von zwei ambulanten Patienten festgestellt. Die Stoffwechsellaage wurde jedoch in keinem Fall so weit gebessert, daß eine Verringerung der antidiabetischen Medikation möglich war.

In zwei Doppel-Blindversuchen konnte bei Gabe von 150µg Chrom als Chlorid kein Einfluß auf die Hyperglykämie beim Diabetes mellitus festgestellt werden. Der eine Versuch mit 16 ambulanten Patienten einer Klinik in New Hampshire/USA dauerte sechs Wochen (Schroeder, Young und Wright, unveröff. Ergebnisse, zitiert bei Schroeder (187)). Dieser Zeitraum war eventuell zu kurz, um einen therapeutischen Effekt zu erzielen. Bei einem zweiten Versuch erhielten 14 Personen, vier Gesunde und zehn Diabetiker, das Chrompräparat oder ein Placebo für jeweils 16 Wochen. Nach dieser Zeit wurde die Medikation zwischen den Gruppen gewechselt. Die Hyperglykämie der Diabetiker wurde durch Chrom nicht gebessert, und es ergab sich kein Unterschied in der diabetischen Glukosetoleranzkurve bei Behandlung mit Chrom oder Placebo. Auch die normale Glukosetoleranz wurde nicht beeinflusst (204). - Dagegen berichtete Schroeder (187) über eine Besserung des gestörten Glukosestoffwechsels bei vier von zwölf ambulanten Patienten einer Klinik in Vermont, die sechs Monate lang höhere Dosen (bis zu 1mg) an Chrom erhalten hatten und bei einem von sechs Diabetikern, die ein Jahr lang Chromacetat eingenommen hatten.

Nach diesen Ergebnissen scheint das Ansprechen des Diabetes auf Chrom davon abzuhängen, ob in einem speziellen Fall die Stoffwechselstörung durch einen tatsächlichen Chrommangel kompliziert ist (124). In diesem Zusammenhang wurde hervorgehoben, daß ein Chrommangel nur einer von vielen Faktoren ist, denen bei der Störung

des Glukosestoffwechsels eine pathophysiologische Bedeutung zukommt (78).

Die Beziehungen zwischen Chrom und der Verschlechterung der Glukosetoleranz im Alter wurde von Levine et al. (118) untersucht. Diese Forschergruppe hatte zuvor nachgewiesen, daß die bei älteren Leuten beobachtete Einschränkung der Glukosetoleranz auf einer verzögerten Aufnahme von Glukose aus dem Plasma durch die Zellen beruht (213). Bei einer Gruppe von Versuchspersonen im Alter von 74 Jahren und darüber führte die Gabe von 150µg Chrom(III)-Chlorid pro Tag über einen längeren Zeitraum in 40-50% der Fälle zu einer starken Verbesserung oder sogar Normalisierung der Glukosetoleranz. Nach Schroeder (zitiert in Schroeder et al. (201)) läßt sich bei höherer Dosierung (2-10mg) von Chrom in fast allen Fällen eine Normalisierung der Glukosetoleranzkurven bei älteren, nicht-diabetischen Personen erzielen.

In vielen Fällen von Marasmus und Proteinmangel (Kwashiorkor) findet man eine Hypoglykämie im Nüchternzustand und eine eingeschränkte Glukosetoleranz (93). Diese Stoffwechselstörungen konnten bei unterernährten Flüchtlingskindern in Jordanien und Nigeria durch eine Therapie mit Chrom günstig beeinflußt werden. In Jordanien wurde dabei festgestellt, daß die Kinder mit solchen Störungen des Glukosestoffwechsels aus einem Wohngebiet kamen, in dem das Trinkwasser sehr wenig Chrom enthielt. Eine andere Gruppe von Kindern mit gleicher Schwere des Krankheitsbildes, aber aus einer Gegend mit einer dreifach höheren Chromkonzentration im Trinkwasser, wies einen normalen Verlauf der Blutzuckerkurve nach Glukosegabe auf. Die Nahrungsmittelversorgung beider Gruppen erfolgte aus der gleichen Quelle, dem Flüchtlingshilfswerk der Vereinten Nationen. Ein Chromdefizit spielt offenbar nicht in allen Fällen von Kwashiorkor eine Rolle. Dementsprechend stellten Carter et al. (30) fest, daß

bei unterernährten Kindern in Kairo kein Chrommangel für verschlechterte Glukosetoleranz verantwortlich war. Bei diesen Patienten wurden relativ hohe Mengen an Chrom in der Nahrung gefunden, und die Chromkonzentrationen im Plasma lagen im Normalbereich. Die untersuchten menschlichen Gewebe von Autopsiefällen aus Kairo wiesen ebenfalls adäquate Chrommengen auf (201).

Über eine Beeinflussung des Cholesterinstoffwechsels durch Chrom berichtete Schroeder (187, 201). Bei sieben von zehn älteren Klinikpatienten mit Hypercholesterinämie, die täglich peroral 2mg Chrom als Acetat einnahmen, sank der Cholesterinspiegel im Plasma nach fünf Monaten um durchschnittlich 12,2%. Bei den übrigen Patienten war der Abfall geringer (2,5-5,7%). Obwohl der Ausgangswert nicht bestimmt wurde, sank das Serumcholesterin bei drei von fünf Diabetikern, die höhere Dosen einnahmen, auf Werte nahe an 200mg%. Bei einer 65-jährigen Frau fiel bei einer Dosierung von 1mg pro Tag der initiale Serumcholesterinspiegel von 288mg% innerhalb von sieben Tagen allmählich auf 212mg% ab. Eine Änderung der Diät erfolgte in keinem der Fälle. Die Senkung des Serumcholesterinspiegels bei den Versuchspersonen war dem Rückgang vergleichbar, der bei einer Einschränkung gesättigter Fette in der Nahrung erreicht wurde (187). Es ist in diesem Zusammenhang interessant, daß in verschiedenen Gegenden der Welt, z. B. in Fernost und in Zentralafrika, die Normalwerte für das Serumcholesterin niedriger liegen als in den USA, und daß gleichzeitig in diesen Gebieten höhere Chromkonzentrationen in den Geweben festgestellt wurden (199). Gewebsproben aus verschiedenen geographischen Regionen mit niedriger Atherosklerosemorbidität wiesen einen höheren Chromgehalt auf als jene aus den Gebieten, wo diese Krankheit häufiger ist (187). In den Aorten von Personen, die an den Folgen einer Coronarsklerose starben, war im Gegensatz zu den meisten anderen untersuchten Aorten Chrom nur in geringer Menge bzw, gar nicht nachweisbar (201).

Die gegenwärtigen Kenntnisse über die Bedeutung des Chroms im menschlichen Organismus bei Störungen des Kohlehydratstoffwechsels und dem damit verbundenen Atheroskleroserisiko sind noch zu fragmentarisch, um daraus endgültige Schlüsse zu ziehen. Chrommangelzustände können beim Menschen existieren, wenngleich ein Überblick über das Vorkommen aus den bisher erarbeiteten Daten nicht möglich ist. Die meisten Störungen der Chrombilanz sind wahrscheinlich nur von leichter Art. Deswegen sind die Ergebnisse einer Chromsubstitution zum Ausgleich des Defizits in vielen Fällen nicht sehr ausgeprägt. Eine kritische Betrachtung der klinischen Untersuchungen läßt jedoch kaum Zweifel daran, daß in manchen Fällen die Chromzufuhr eine günstige Wirkung auf Störungen des Glukosestoffwechsels hatte. Die Tatsache, daß die Glukosetoleranz nicht in allen Fällen durch Chrom beeinflußt wurde, hängt wahrscheinlich damit zusammen, daß exogen zugeführtes Chrom nur beim Ausgleich eines tatsächlich vorhandenen Mangels wirksam wird. Außerdem können noch Störungen bei der Absorption und Utilisation einfacher Chromverbindungen die Verhältnisse komplizieren. Der direkte klinische und experimentelle Beweis, daß atherosklerotische Veränderungen durch Ausgleich eines Chromdefizits im Körper verhütet oder aufgehalten werden können, steht noch aus. Es wird sicher möglich sein, einen solchen Versuch zu unternehmen, wenn die entsprechenden Voraussetzungen dafür geschaffen sind. Dazu gehören in erster Linie die Verbesserung der diagnostischen Methoden zur Feststellung eines Chromdefizits bei einem größeren Kollektiv und die Gewinnung gereinigter und konzentrierter Präparate des Glukosetoleranzfaktors.

V. Lithium

1: Vorkommen und wirtschaftliche Bedeutung

Arbeitsmedizinische Aspekte

Lithium (${}^{6,94}_{3}\text{Li}^{\text{I}}$) kommt als reines Metall in der Natur nicht vor. Salze des Lithiums (Silikate, Phosphate, Fluoride und Chloride) sind dagegen in Spuren in vielen Mineralien verbreitet. Zu deren wichtigsten gehören die Silikate Petalit und Spodumen. Technisch-industrielle Verwendung findet das Metall als Bestandteil von Legierungen, als Katalysator für Polymerisationsvorgänge in der Kunststoffherstellung und als Reduktionsmittel bei organischen Reduktionsvorgängen, z. B. bei der Herstellung von Vitamin A, Antihistaminika und Antibiotika. Bei feuerfesten Gläsern und Keramikwaren wird durch Lithiumzusatz ein niedriger Wärmeausdehnungskoeffizient erreicht (12, 21). Eine Gesundheitsgefährdung beim gewerblichen Umgang mit Lithium oder seinen Salzen ist nicht gegeben. Lediglich Lithiumhydrid, das in höherer Konzentration auf Haut und Schleimhäute ätzend wirkt, kann bei Inhalation zu Gesundheitsschäden führen (21).

2: Lithium in der Biosphäre

2. 1: Vorkommen im biologischen Material

Spuren von Li(I) finden sich in vielen Pflanzen (13). Im Erdboden reichen die Konzentrationen von spektrographisch noch nachweisbaren Spuren bis zu 100 ppm (21). Höhere Konzentrationen von Li(I) (0,17mg/l) finden sich im Meerwasser (25) und in verschiedenen Mineralwässern. Li(I) wurde in Spurenmengen auch in vielen tierischen Geweben und Körperflüssigkeiten, einschließlich Blut, Muskulatur, Milch, Haaren und Knochen, nachgewiesen (175). Der mittlere Lithiumgehalt in den Geweben von Wirbeltieren beträgt nach Betrand (14) 0,117mg/kg Trockengewicht. Beim Menschen wurde Li(I) im Blut

und im Urin, in der Lymphe und in verschiedenen inneren Organen in sehr geringer Konzentration festgestellt (175). Die meisten Untersucher, mit Ausnahme von Alexander et al. (5), haben auch das Vorkommen von Li(I) in der Knochensubstanz beim Menschen bestätigt. Bertrand (15) bestimmte mit einer spektrochemischen Methode den Lithiumgehalt im Blut von Normalpersonen und fand im Mittel einen Wert von $19\mu\text{g/l}$. Die Verteilung zwischen Plasma und Erythrocyten war nicht gleichmäßig: $17,5\mu\text{g/l}$ im Plasma und $12\mu\text{g/l}$ in den Erythrocyten (16). Lang und Herrmann (111) fanden mit einer flammenphotometrischen Bestimmungsmethode im Normalserum Li(I) in einer Konzentration zwischen 3 und $44\mu\text{g/l}$ bzw. $0,4-6,3\mu\text{Val/l}$. In der Biosphäre kommt Li(I) nur in Form von Salzen bzw. als Ion vor (173).

2. 2: Absorption, Verteilung, Ausscheidung

Die tägliche Aufnahme von Li(I) mit der Nahrung beträgt beim Menschen zwischen 1,6 und 2,6mg; der überwiegende Teil, nämlich 0,7-2,0mgLi(I)/die, wird mit dem Harn wieder ausgeschieden (23). Nach den Daten von Kent und Mc Cance (102) beträgt die nutritive Lithiumaufnahme ebenfalls etwa 2mg pro Tag. Die natürlichen Lithiumverbindungen werden schlechter resorbiert als der Diät zugesetzte lösliche Lithiumsalze. Der Lithiumgehalt des Trinkwassers ist sehr gering. Steinberg et al. (208) geben für die USA Konzentrationen von maximal $0,1\text{mVal}$ an.

Nach den übereinstimmenden Ergebnissen vieler Autoren (Zusammenfassung bei Schou (175)) werden Lithiumionen leicht aus dem Intestinaltrakt und aus subcutanen, intramuskulären und intraperitonealen Depots absorbiert. Li(I) ist bereits wenige Minuten nach der Verabreichung in den Gewebsflüssigkeiten und Organen nachzuweisen. Bei Untersuchungen über die Absorption und Ausscheidung von Li(I) bei Patienten mit manisch-depressiven Psychosen (153)

wurde 2-4 Stunden nach einer oralen Dosis von Li(I) die höchste Konzentration im Plasma erreicht. Nach zwei Stunden erschien Li(I) auch bereits im Liquor cerebrospinalis. Verschiedene Untersucher (69, 163, 219) bestimmten die Verteilung von Li(I) in den Flüssigkeitsräumen des Körpers nach Infusion oder Injektion von Lithiumchlorid. Dabei war durch vorhergehende Untersuchungen bekannt, daß Li(I) nicht an die Plasmaproteine gebunden wird (69, 219). Bei diesen Tierversuchen ergab sich ein Verteilungsraum von 40-65% des Körpergewichts, das entspricht dem Volumen der gesamten Körperflüssigkeit. Die Verteilung des Lithiums im Organismus unterscheidet sich somit von der des Natriums oder Kaliums. Während sich Natriumionen hauptsächlich extrazellulär und Kaliumionen intrazellulär befinden, verteilen sich die Lithiumionen relativ gleichförmig auf die beiden Flüssigkeitsräume. Entsprechend diesem Verhalten stellten Radomski und Mitarbeiter (163) nur geringe Konzentrationsunterschiede in der Gewebsflüssigkeit der untersuchten Organe fest: Bei Hunden, die einige Zeit Li(I) per os erhalten hatten, betrugen diese Konzentrationen im Herzen, der Muskulatur, der Niere, dem Gehirn und den Nebennieren das 0,52 bis 1,25-fache der Serumkonzentration. Davenport (47) injizierte Ratten 6mMol Li(I) pro Körpergewicht intraperitoneal und bestimmte die Lithiumkonzentrationen im Plasma, Gehirn und der Muskulatur in verschiedenen Zeitabständen nach der Injektion. Dabei kam es zu einem raschen Anstieg des Lithiumgehalts im Plasma und in der Muskulatur. Der Übertritt aus dem Plasma ins Gehirn erfolgte wesentlich langsamer. Die Blut-Hirnschranke ist demnach für Li(I) weniger permeabel. Nach Schou (unveröff. Ergebnisse, zitiert in Schou (175)) kommt es nach intraperitonealer Injektion von isotonischer Lithiumchloridlösung bei Ratten rasch zu einem Eindringen von Lithiumionen in die Leber, die Niere und in die Haut, etwas langsamer in das Gehirn. Gewebsanalysen, die mindestens 24 Stunden nach der letzten Injektion durchgeführt wurden, zeigten, daß trotz der geringen Konzentrationsunterschiede

an Li(I) in der extrazellulären und intrazellulären Flüssigkeit, doch für jedes Organ ein bestimmter Konzentrationsgradient an der Zellmembran besteht.

Bei verschiedenen in vitro-Untersuchungen über den Ionentransport durch die Erythrocytenmembran in lithiumhaltigen Elektrolytlösungen (Literatur bei Schou (175)) wurde für Li(I) ein rein passiver Transfer entsprechend den Konzentrationsgradienten festgestellt. Li^+ kann dabei sowohl Na^+ als auch K^+ intrazellulär ersetzen.

Die Ausscheidung von Li(I) aus dem Körper erfolgt hauptsächlich über die Nieren. Bereits Kent und McCance (102) stellten nach oraler Aufnahme von Lithiumsalzen eine quantitative Ausscheidung im Urin fest. Auch in Tierversuchen wurde nach peroraler oder parenteraler Verabreichung von Li(I) der überwiegende Teil renal ausgeschieden (69, 163, 219). Talso und Clarke (219) fanden beim Hund nach einer intravenösen Dosis von Lithiumchlorid eine intestinale Gesamtausscheidung (mit dem Stuhl und mit Erbrochenem) von nur 4%. Nach peroraler Gabe von Lithiumcarbonat bei Patienten (153) trat Li(I) bereits in der ersten Stunde im Urin auf. Innerhalb von 72 Stunden wurden 75-96% der aufgenommenen Dosis ausgeschieden. Spuren Mengen konnten jedoch noch nach sieben Tagen im Urin nachgewiesen werden. Das läßt darauf schließen, daß aus manchen Geweben die Freisetzung nur sehr langsam erfolgte. - Radomski et al. (163) untersuchten die Clearance von i.v.-injiziertem Lithiumchlorid bei drei normalen Hunden im Vergleich zur Clearance von parallel dazu gegebenem Kreatinin. Sie stellten dabei Lithium/Kreatinin-Clearance-Raten von 0,45, 0,38 und 0,43 fest. Talso und Clarke (219) fanden Lithium/Kreatinin-Clearance-Raten von 0,01-0,43, wobei Hunde, denen mit der Nahrung viel Natrium zugeführt wurde, eine höhere Ausscheidung zeigten als Tiere bei natriumarmer Ernährung. Eine Beeinflussung der tubulären Rückresorption von Na^+ durch das vorhandene Li(I) wurde bei diesen Versuchen nicht festgestellt. Es bestand auch keine Korrelation zwischen den Ausscheidungs-

raten von Lithium und Kalium.

Foulks und Mitarbeiter (69) untersuchten während einer Infusion von Lithiumchlorid die renale Ausscheidung von Li^+ in Relation zur Na^+ - und K^+ -Ausscheidung. Die Lithium/Kreatinin-Clearance-Raten lagen im Mittel bei 0,30, so daß etwa 70% des glomerulär filtrierte Lithiums rückresorbiert wurden. Die Infusion von isotonischer Lithiumchloridlösung führte zu einem deutlichen Anstieg der K^+ -Ausscheidung. Die Autoren vermuteten deswegen, daß Lithium die tubuläre Sekretion von Kalium stimulierte. Gleichzeitig kam es auch zu einer Natrium- und Wasserdiurese, während die Lithiumausscheidungsrate relativ konstant blieb. Die simultane Infusion von Kalium oder die Gabe eines Quecksilberdiuretikums hatten keine signifikante Wirkung auf die Lithiumausscheidung. Der Einfluß einer gleichzeitigen Natriumbelastung wurde nicht untersucht. - Die Lithiumclearance erwies sich als unabhängig von der Serumkonzentration, und die rückresorbierte Menge war der Konzentration im Glomerulusfiltrat proportional. Ein solches Verhalten läßt sich entweder durch eine passive Rückdiffusion oder durch eine "Konkurrenz" zwischen Li(I) und einem anderen Kation für ein gemeinsames tubuläres Transportsystem erklären.

Schou (176) konnte dann bei Untersuchungen über die renale Clearance von Lithium, Natrium und endogenem Kreatinin feststellen, daß eine solche Konkurrenz bei der Rückresorption zwischen Natriumionen und Lithiumionen besteht. Bei hoher Natriumzufuhr wurden Lithiumionen vermehrt ausgeschieden, während eine niedrige Natriumzufuhr die Rückresorption von Lithiumionen begünstigte. Nach neueren Beobachtungen an Patienten unter Therapie mit Lithiumcarbonat (138) führt die Gabe von Li(I) während der ersten zwei Tage zu einer initialen Natrium- und Wasserdiurese. In der darauffolgenden Periode von vier bis fünf Tagen kommt es zu einer Natriumretention, die mit einer gesteigerten Aldosteronausscheidung gekoppelt ist. Nach einigen weiteren Tagen erreicht die Natriumausscheidung dann wieder die Ausgangswerte. Für den

Aldosteronanstieg wird u. a. ein direkter Einfluß des Lithiums zur Diskussion gestellt.

Die renale Ausscheidungskapazität für Li(I) ist individuell verschieden. Die Clearancewerte können zwischen 15 und 30ml/min. betragen und bei älteren Personen sogar noch tiefer liegen (113).

2. 3: Biologische Funktionen des Lithiums

Es ist noch ungeklärt, ob das natürlicherweise im Organismus vorkommende Li(I) eine physiologische Funktion hat (175, 223). Biologische Wirkungen des Lithiums wurden aber in verschiedenen Systemen beschrieben. Ein besonderes Charakteristikum des Lithiumions ist, daß es sich zum Teil ähnlich wie das Natriumion verhält bzw. im Organismus ähnlich behandelt wird. Die gegenseitige Beeinflussung der Rückresorption von Na^+ und Li^+ in der Niere wurde schon erwähnt. In einer Reihe von Versuchen konnte außerdem nachgewiesen werden, daß zur Erregungsbildung befähigte Strukturen, wie Nerven- und Muskelpräparate, ihre elektrophysiologischen Eigenschaften weitgehend aufrechterhalten können, wenn im Umgebungsmedium die Natriumionen durch Lithiumionen ersetzt werden. In diesem Zusammenhang konnte ein aktiver Transport von Lithiumionen, ähnlich dem von Natriumionen, durch die Kiemen des Goldfisches und durch die Froschhaut nachgewiesen werden (Literatur bei Schou (175)). Während andere monovalente Kationen, wie etwa das Kalium, verschiedene Enzyme aktivieren, ist das Lithiumion inaktiv oder hemmt die Enzymwirkung. Dies trifft beispielsweise für die Aktivität der Brenztraubensäure-Phosphoferase des Muskels zu (Zusammenfassende Darstellung bei Schou (175)).

Von verschiedenen Autoren wurde der Einfluß von Li(I) auf den Gewebsstoffwechsel in vivo und in vitro untersucht. MacLeod und Mitarbeiter (116) konnten nachweisen, daß Lithiumchlorid bereits in niedrigen Konzentrationen (6-25mMol) die Glykolyse in menschlichen Sperma-

tozoen unter aeroben und anaeroben Bedingungen hemmte. Dabei nahm gleichzeitig die Motilität der Spermien ab. Im Gegensatz dazu stimulierten Lithiumionen die aerobe Milchsäureproduktion im Hodengewebe von Ratten. Die anaerobe Glykolyse und der Gasaustausch dieses Gewebes wurden nicht beeinflusst. Bei subcutaner Injektion von Lithiumchlorid bis zu toxischen Dosen konnte bei männlichen Ratten keine Beeinträchtigung der Spermio-genese festgestellt werden. Bhattacharya (17) untersuchte die Wirkung von Lithiumionen auf die Glukoseaufnahme durch das epididymale Fettgewebe und das Diaphragma von Ratten. Lithiumkonzentrationen von 12 und 24mMol im Inkubationsmedium steigerten die Glukoseaufnahme gegenüber den Kontrollwerten ohne Lithiumzusatz. In vivo senkte die subcutane Injektion von Lithiumchlorid (200 bzw. 300mg/kg) bei Ratten und Kaninchen den Nüchternblutzuckerspiegel. Nach diesen Ergebnissen wurde eine insulinähnliche Wirkung des Lithiums bei den Versuchstieren angenommen. Eine Steigerung der Glukoseaufnahme mit erhöhter Glykogenablagerung durch das isolierte Rattenzwerchfell unter dem Einfluß von Lithiumionen wurde auch von Clausen (34) festgestellt. In Analogie zu diesen Experimenten fanden Plenge und Mitarbeiter (154) bei Ratten nach intraperitonealer Injektion von 500-1200mMol Lithiumchlorid einen Anstieg des Glykogengehalts im Gehirn und im Zwerchfell. Dabei kam es zu einem fast vollständigen Schwund der Glykogenreserven in der Leber und parallel dazu zu einem initialen Anstieg des Blutzuckers, der im weiteren Verlauf dann wieder abfiel. Diese Autoren beobachteten außerdem nach Lithiuminjektion einen Anstieg des Glukagons im Serum und nahmen deshalb an, daß neben dem insulinähnlichen Effekt eine Steigerung der Glukagonsekretion bei der Lithiumwirkung in vivo eine Rolle spielt.

Lithiumionen beeinflussen möglicherweise auch den Fettstoffwechsel. Geyer et al. (76) untersuchten an Leber- und Nierenschnitten von Ratten den Umsatz von Fettsäuren mit kurzer Kettenlänge. Bei den Versuchen wurden die Konzentrationen von Natrium, Kalium und Lithium im

Inkubationsmedium verändert. Bei Erhöhung der Lithiumkonzentration auf 77mVal/l war der Umsatz von radioaktiv markierter Kaprylsäure ($\text{CH}_3 \cdot (\text{CH}_2)_6 \cdot \text{C}^{14}\text{OOH}$) in den Leberschnitten gesteigert. Das führte im einzelnen zu einer vermehrten Produktion von radioaktiv markierter Acetessigsäure und verringerter $^{14}\text{CO}_2$ -Bildung.

Über teratogene Einflüsse von Lithiumionen gibt es in der älteren Literatur eine Reihe von Beobachtungen aus dem Tierreich, von Protozoen bis zu Vögeln (Übersicht bei Schou (175)). Ein embryotoxischer Effekt bei Säugetieren wurde jedoch nicht gesehen. Im Zusammenhang mit der Anwendung von Lithiumpräparaten in der Psychiatrie wurde die Frage von Chromosomenaberrationen durch Li(I) (73) und der Teratogenität bei Säugetieren (214) erneut aufgegriffen. Diese vorläufigen Ergebnisse lassen aber noch keine endgültigen Schlüsse über eine schädigende Wirkung von Li(I) zu.

Nachdem Cade (26) 1949 die sedierende Wirkung von Lithiumsalzen bei Meerschweinchen entdeckt und erstmalig über günstige Behandlungsergebnisse bei der Manie berichtet hatte, fanden Lithiumpräparate zunehmend Eingang in die psychiatrische Therapie. Sie haben sich als effektive Therapeutika bei endogenen Psychosen des manisch-depressiven Formenkreises erwiesen (3, 9, 113, 223). Die therapeutische Breite bei der Anwendung von Lithiumsalzen ist sehr gering. Die relative Toxizität von Li(I) für den tierischen Organismus wurde schon im 19. Jahrhundert nachgewiesen (175). Vergiftungen mit zum Teil tödlichem Ausgang traten bei Verwendung von Lithiumsalzen als Ersatz für Speisesalz bei salzarmer Diät auf (38, 86). Die toxischen Wirkungen des Lithiums äußern sich bei relativ niedrigen Serumkonzentrationen vor allem in gastrointestinalen Beschwerden und leichteren neuro-muskulären Störungen. Eine bedrohliche Vergiftung tritt ein, wenn die Ausscheidungskapazität der Nieren durch die Menge des zugeführten Lithiums überfordert ist und die Lithiumkonzentration im Serum auf Werte über 2mVal/l ansteigt. Dabei kommt es zu starker

Übelkeit und Erbrechen, Durchfällen, Benommenheit, Dysarthrie, grobschlägigem Tremor und Faszikulationen. Das klinische Vollbild der Lithiumintoxikation bietet vor allem eine schwere cerebrale Symptomatik mit Somnolenz oder Koma, gesteigertem Muskeltonus und gesteigerten Eigenreflexen, eventuell Halbseitensyndromen, Streckkrämpfen und Krampfanfällen (3, 113, 223). Im Tierversuch am Hund und an der Ratte zeigen sich grundsätzlich die gleichen Symptome (47, 110, 151) und außerdem noch eine stärkere Nephrotoxizität mit Elektrolytverschiebungen und Retention harnpflichtiger Substanzen. Durch Anstieg des Kaliums im Serum und intrazellulärer Verdrängung von Kaliumionen durch Lithiumionen kommt es zu den Erscheinungen der Hyperkaliämie mit den entsprechenden Störungen der Herzstätigkeit und EKG-Veränderungen (110, 163). Davenport (47) konnte zeigen, daß nach intraperitonealer Gabe von Lithiumchlorid bei Ratten die cerebrale Krampfschwelle gegenüber elektrischer Stimulierung erniedrigt war. Als Ursache dafür wurde sowohl die dabei auftretende Erniedrigung des Natriumgehalts im Plasma bzw. der extrazellulären Flüssigkeit als auch eine direkte Wirkung des Lithiums im Gehirn angenommen.

3: Diskussion

Mögliche Bedeutung eines Lithiummangels für die Pathogenese der Cardiosklerose

Einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Lithiumgehalt des Körpers und der Erkrankung an arteriosklerotisch bedingten Herzleiden diskutierten Blachly (19) und vor allem Voors (235, 236, 238). Diese Autoren glauben, daß die in der Einleitung bereits erwähnte und von verschiedenen Autoren bestätigte negative Korrelation zwischen der Mortalität an Coronarsklerose und der Härte des Trinkwassers auf die fundamentalere negative Korrelation mit den im Trinkwasser gelösten Lithiumsalzen zurückgeführt werden kann. Durch geologische Faktoren bestimmt, besteht ein starker positiver Zusammenhang zwischen dem Härte-

grad und dem Lithiumgehalt des Trinkwassers (236).

Blachly (19) stellte tabellarisch die Sterbeziffern der männlichen weißen US-Amerikaner an arteriosklerotischen Herzerkrankungen in den größeren Städten der USA dem jeweiligen Trinkwassergehalt an Li(I) gegenüber. Die statistische Bearbeitung dieser Daten ergab eine hoch signifikante negative Korrelation: Städte mit hohem Lithiumgehalt im Trinkwasser hatten offenbar eine niedrige Sterbeziffer an arteriosklerotischen Herzerkrankungen ($r = 0,3989$, $p < 0,001$). Unter Berücksichtigung entsprechender Altersgruppen verglich Voors (236, 238) die Mortalität der weißen und farbigen Bevölkerung an Arteriosklerosefolgen mit der Härte und dem in diesem Zusammenhang bedeutungsvoll erscheinenden Mineralgehalt des Wassers. Die Vergleichsstudie wurde mit den Daten aus den rund 100 größten Städten der USA durchgeführt. Nach logarithmischer Transformation der Werte für den Mineralgehalt wurde das Material statistisch bearbeitet. Für die Korrelation des Lithiumgehalts mit den Sterbeziffern an Coronarsklerose fanden sich durchwegs negative Koeffizienten von $r = -0,426$ (für weiße männliche Personen) bis $r = -0,215$ (für farbige weibliche Personen), die alle auf dem 5%-Niveau signifikant waren. Die entsprechenden Korrelationskoeffizienten mit der Wasserhärte lagen niedriger und waren nur in der Gruppe männlicher Weißer signifikant ($p < 0,05$). Bei Berechnung der Koeffizienten der partiellen Produkt-Moment-Korrelation, mit deren Hilfe jeweils der statistische Einfluß einer der beiden voneinander abhängigen Variablen Wasserhärte und Lithiumgehalt ausgeschaltet werden kann, ergab sich eine signifikante negative Korrelation lediglich mit dem Lithiumgehalt, nicht aber mit der Wasserhärte. Eine Ausnahme bildete die Gruppe farbiger Frauen, für die die Korrelation innerhalb der 95%-Vertrauensgrenze nicht zu sichern war. - Nach diesen Ergebnissen reflektiert der Zusammenhang zwischen der Mortalität an arteriosklerotischen Herzerkrankungen und der Lithiumkonzentration im Trinkwasser nicht einfach nur mittelbar die Korrelation des Lithiumgehalts mit dem

Trinkwasser, sondern stellt die eigentliche, unmittelbare Beziehung dar (236).

Als in gleicher Weise durch Berechnung der partiellen Korrelationskoeffizienten der Einfluß von insgesamt sechs Metallen (Ca, Cr, Li, Mg, V und Zn) im Trinkwasser auf die Mortalität an Coronarsklerose statistisch untersucht wurde (238), ergab sich, daß bei der weißen Bevölkerung nur der Lithiumgehalt und bei der farbigen Bevölkerung nur der Vanadiumgehalt mit der Mortalität an arteriosklerotischen Herzerkrankungen signifikant negativ korrelierten. Diese Beobachtungen trafen für beide Geschlechter zu.

Als mögliche Erklärung für diesen Zusammenhang entwickelte Voors die Hypothese, daß Li(I) bereits in geringen Mengen vor gewissen Risikofaktoren schützt, die zur Entwicklung arteriosklerotischer Herzerkrankungen prädisponieren (Literatur bei Voors (236)). Diese fünf Risikofaktoren sind: Hypertonie, Diabetes mellitus, erhöhte Harnsäurespiegel, Vermehrung der Blutlipide und eine bestimmte Verhaltensweise mit hypomanen Zügen (71, 72). Durch seine pharmakodynamische Wirkung soll Li(I) besonders die stressbedingte adrenergische Stimulation im Sinne des Anpassungssyndroms nach Selye reduzieren, die sich zum Teil auf diese Faktoren auswirkt.

Zum Verständnis der Theorie von Voors muß kurz auf die pharmakologische Wirkung des Lithiums bei den manisch-depressiven Psychosen eingegangen werden. Biogene Amine, wie Noradrenalin, Serotonin und Dopamin, wirken im Gehirn als wichtige Neurotransmitter. Eine ganze Reihe von psychoaktiven Pharmaka beeinflussen den Stoffwechsel der Überträgerstoffe im Gehirn. Es wird vermutet, daß biochemische Störungen in diesem Bereich von ätiologischer Bedeutung für die Affektpsychosen sind (24, 173). Die Lithiumbehandlung scheint den Abbau von Noradrenalin im Gehirn zu beschleunigen (39, 174). Die Zusammensetzung der Metaboliten läßt darauf schließen, daß das Katecholamin dabei bereits präsynaptisch abgebaut wird (106, 171). Isolierte Partikel von Nerven-

endigungen ("Synaptosomen") aus dem Gehirn von mit Li(I) behandelten Ratten zeigen eine verbesserte Aufnahme von Noradrenalin (35). Diese Resultate machen es wahrscheinlich, daß unter Lithiumtherapie die Noradrenalinaufnahme in die Zellspeicher gesteigert und die an den zentralen Synapsen verfügbare Konzentration vermindert wird (106, 223). Auch eine Beeinflussung des limbischen Systems durch Li(I) wird in diesem Zusammenhang diskutiert (51).

Voors (235) zitiert eine Reihe von klinischen Beobachtungen, aus denen eventuell eine günstige Beeinflussung der fünf angeführten Risikofaktoren durch Li(I) abgeleitet werden könnte:

1. Hypertonie: Heinzmann und Klaus (87) wiesen nach, daß durch Lithiumvorbehandlung bei Ratten die Blutdruckwirkung von Angiotensin und Renin deutlich abgeschwächt wird. Diese Verminderung der Angiotensinwirkung war auch bei der isotonischen Kontraktion isolierter Aortenstreifen nachweisbar und wurde deswegen auf eine geringere pressorische Ansprechbarkeit der glatten Gefäßmuskulatur zurückgeführt. Es ist wichtig, darauf hinzuweisen, daß die Tiere zur Vorbehandlung vergleichsweise sehr hohe Dosen Li(I) (5 Tage lang je 150mVal/kg Körpergewicht intraperitoneal) erhielten.
2. Diabetes mellitus: Van der Velde und Gordon (228) fanden bei manisch-depressiven Patienten unter Therapie mit Lithiumcarbonat eine verbesserte Glukosetoleranz.
3. Harnsäurestoffwechsel: Anumonye et al. (7) beobachteten bei therapeutischer Anwendung von Li(I) bei manisch-depressiven Patienten einen uricosurischen Effekt.
4. Serumlipide: Eine neurovegetative Beeinflussung der Serumlipide über hypothalamische Zentren soll bei der Pathogenese der Arteriosklerose eine Rolle spielen (Literatur bei Voors (235)). Li(I) könnte über eine Regulierung der Neurohormone den diencephalen Einfluß abschirmen.

5. Hypomane Verhaltensweisen: Dieses Verhalten ist durch eine erhöhte Katecholaminausscheidung unter Stressbedingungen ausgezeichnet (72). Li(I) könnte auf Grund seiner pharmakologischen Wirkung die stressbedingte adrenergische Stimulation reduzieren.

Für eine eventuelle Beeinflussung der beiden letzten Faktoren sprechen somit nur die pharmakologischen Wirkungen des Lithiums bei der Manie.

Bei einer Kritik der Hypothesen von Voors muß vor allem die Tatsache hervorgehoben werden, daß die für eine pharmakologische Wirkung beim Menschen erforderlichen Dosen von 25-50mVal Li(I) pro Tag bzw. die effektive Serumkonzentration von über 0,8mVal/l (223) um den Faktor Tausend über den physiologischen Lithiumkonzentrationen von 0,4-6,3µVal/l im Serum (110) liegen. Bei den soeben zitierten klinischen Beobachtungen lagen die wirksamen Lithiumdosen durchwegs im pharmakologischen Bereich. Über die Wirkungen einer Lithiumzufuhr in so geringen Dosen von etwa 2µg/l (19) wie im Trinkwasser sagen sie nichts aus. Steinberg et al. (208) untersuchten die Frage, ob der Lithiumgehalt im Trinkwasser in der Nähe von Lithiumlagerstätten einen Einfluß auf das Vorkommen von Affektpsychosen haben könnte. Der festgestellte Lithiumgehalt im Trinkwasser lag für alle Proben zwischen nicht mehr nachweisbaren Mengen und 0,1mVal/l, ohne erkennbare Beziehung zum geologischen Vorkommen von Li(I). Die absoluten Lithiumkonzentrationen waren so gering, daß ein psychopharmakologischer Effekt für unwahrscheinlich gehalten wurde.

Die tatsächliche Gültigkeit der Korrelation von hohem Lithiumgehalt im Trinkwasser mit einer geringen Mortalität an arteriosklerotisch bedingten Herzerkrankungen setzt voraus, daß die Lithiumzufuhr überwiegend mit dem Trinkwasser erfolgt und nicht mit der Nahrung. Die Aufnahme mit der Nahrung ist aber höchstwahrscheinlich viel höher. Auf diesen Widerspruch hat Livingston (120) bereits hingewiesen. Voors (237) wandte demgegenüber ein, daß die individuelle Trinkwas-

seraufnahme mengenmäßig konstant sei, während die Nahrungsaufnahme schwanke. Der Lithiumgehalt des Wassers bestimme darum das Minimum der Lithiumzufuhr. Es sei deshalb zu erwarten, daß der lokale Lithiumgehalt des Trinkwassers mit dem Auftreten von Lithiummangelsymptomen korreliere. Da es bisher noch keine umfangreicheren Untersuchungen über den Lithiumgehalt in der Nahrung gibt, können bis jetzt auch keine zuverlässigen Lithium-Bilanzen aufgestellt werden. Aus diesem Grund und wegen der mangelnden Kenntnisse über die biologische Rolle des Lithiums sind Vermutungen über die Wirkung eines Lithiumdefizits rein spekulativ.

Die statistisch gesicherte negative Korrelation zwischen der Mortalität an Coronarsklerose und dem Lithiumgehalt des Trinkwassers wird durch die Hypothese von Voors nicht befriedigend erklärt. Der statistische Zusammenhang bedeutet ja auch keineswegs einen kausalen Zusammenhang. Ebenso wie sich die ursprüngliche Korrelation der Mortalität an arteriosklerotisch bedingten Herzerkrankungen mit der Wasserhärte besser auf einen dritten Faktor, nämlich den Lithiumgehalt des Wassers, zurückführen ließ, kann auch die Beziehung Lithium - Mortalität an Coronarsklerose durch andere Faktoren bedingt sein. Einen Hinweis dafür bietet schon die Tatsache, daß diese Beziehung nicht für alle von Voors untersuchten Bevölkerungsgruppen hinsichtlich Rasse und Geschlecht zutreffend war.

VI. Zusammenfassung

In den letzten Jahrzehnten wurde eine Reihe von pathogenetischen Konzepten über die Ursachen der Arteriosklerose und der Hypertonie entwickelt. Zu den hierbei u. a. angeschuldigten exogenen Faktoren gehören auch verschiedene Spurenelemente wie Cadmium, Zink, Chrom und Lithium. Die in Zusammenhang mit diesem Problem bisher vorgelegten Ergebnisse werden referiert und mit arbeitsmedizinischen und epidemiologischen Erkenntnissen diskutiert.

Cadmium ist ein abnormes Spurenelement, ohne essentielle Bedeutung für den Organismus. Es akkumuliert mit steigendem Lebensalter in den Organen, vor allem in der Niere. Bei Patienten mit arteriellem Hochdruck wurden gegenüber Normalpersonen vielfach höhere Werte von Cd(II) im Nierenparenchym festgestellt. Diese Speicherung des Cadmiums erfolgt anscheinend auf Kosten des Zinks, so daß der Quotient Cadmium:Zink bei Hypertonikern erhöht ist. Im Tierversuch läßt sich durch Zufuhr von Cd(II) ein Krankheitsbild erzeugen, das der essentiellen Hypertonie ähnelt. Dabei steigt ebenfalls der Cadmiumgehalt in der Niere gegenüber dem Zinkgehalt an. Durch Anwendung eines zinkhaltigen Chelatbildners mit hoher Affinität gegenüber Cd(II) konnte ein Teil des Cadmiums im Nierenparenchym mit Zn(II) ausgetauscht werden. Der erhöhte Blutdruck ging daraufhin auf normale Werte zurück. - Durch die "Cadmiumtheorie" der essentiellen Hypertonie lassen sich jedoch nicht alle Aspekte der Hochdruckentstehung beim Menschen erklären. Vor allem wurden im Rahmen des Krankheitsbildes der chronischen Cadmiumintoxikation keine Hypertonien beobachtet.

Zink spielt als essentieller Bestandteil vieler vitaler Enzymsysteme eine wichtige Rolle im intermediären Stoffwechsel. Cd(II) kann Zn(II) von diesen enzymatischen Wirkungsorten verdrängen. Bei der Akkumulation von Cd(II) im Nierengewebe könnte so das Element als

"Antimetabolit" des Zinks wichtige Stoffwechselvorgänge blockieren.

Nach Schroeder und Mitarbeitern (199) liegt darin eine hypothetische Erklärung für die Auslösung einer Hypertonie. Im Gegensatz dazu wird von Netsky et al. (139) gerade eine Erhöhung des Zinkgehalts im Nierengewebe mit der Hypertonie in Zusammenhang gebracht. - Nach klinischen Beobachtungen von Strain (212) besteht möglicherweise eine Beziehung zwischen einem Zinkmangel und arteriosklerotischen Gefäßwandschäden.

Biologisch aktive Chromkomplexe haben als "Glukosetoleranzfaktor" offenbar eine wichtige Aufgabe im Zuckerstoffwechsel. Ein experimenteller Chrommangel führt bei Ratten zu einem diabetesähnlichen Syndrom und zur Erhöhung des Serumcholesterins mit vermehrter Ablagerung von Lipiden in der Gefäßwand. Durch Chromsubstitution lassen sich diese Veränderungen günstig beeinflussen oder verhüten. Ein Chrommangel ist möglicherweise auch beim Menschen mit bestimmten Risikofaktoren der Arteriosklerose, wie Störungen des Kohlehydratstoffwechsels und Hypercholesterinämie, verbunden. Nach Gabe von dreiwertigen Chromverbindungen wurde auch beim Menschen in manchen Fällen eine Besserung der gestörten Glukosetoleranz und eine Senkung der Serumcholesterinwerte beobachtet.

Lithium kommt im Organismus nur in Spuren Mengen vor. Eine physiologische Funktion des Lithiums ist nicht bekannt. Lithiumsalze haben sich als effektives Therapeutikum bei endogenen Psychosen des manisch-depressiven Formenkreises erwiesen. Als pharmakologische Wirkung wird u. a. eine Beeinflussung des Katecholaminstoffwechsels im Gehirn angenommen. Blachly (19) und Voors (235, 236, 238) stellten in den USA eine statistisch signifikante Korrelation des Lithiumgehalts im Trinkwasser mit der Mortalität an arteriosklerotisch bedingten Herzerkrankungen fest. Zur Erklärung dieses statistischen Zusammenhanges stellte Voors die Hypothese auf, daß Lithiumionen bereits in geringen Mengen vor gewissen Risikofaktoren der Coronarsklerose schützen. Diese Hypo-

these stützt sich auf die pharmakologischen Wirkungen höherer Lithiumdosen bei der Therapie der Manie. Es muß bezweifelt werden, daß Lithiumionen in so geringer Konzentration wie etwa im Trinkwasser eine solche Wirkung auf den Katecholaminstoffwechsel haben können, wie das von Voors angenommen wird.

Die gegenwärtigen Erkenntnisse über eine mögliche Beeinflussung von Kreislauf- und Gefäßerkrankungen durch Spurenelemente sind unvollständig und teilweise widersprüchlich. Bei dieser Sachlage erscheint es aus arbeitsmedizinischer und epidemiologischer Sicht wünschenswert, diese Zusammenhänge durch weitere Forschungsarbeiten abzuklären.

Literaturverzeichnis

1. Addink, N.W.H., L.J.P. Frank:
Naturwissenschaften, 42 (1955), 419
2. Addink, N.W.H., L.J.P. Frank:
Cancer, 12 (1959), 544
3. Ärztl. Praxis:
21, Nr. 85 (1969), 4606
4. Albrink, M.J.:
Arch. Intern. Med., 109 (1962), 345
5. Alexander, G.V., R.E. Nusbaum, N.S. Mac Donald:
J. Biol. Chem., 192 (1951), 489
6. Anderson, T.W., W.H. Le Riche, J.S. Mac Kay:
New Engl. J. Med., 280 (1961), 805
7. Anumonye, A., H.W. Reading, F. Knight, G.W. Ashcroft:
Lancet, 1 (1968), 1290
8. Baader, E.W.:
Dtsch. Med. Wschr., 76 (1951), 484
9. Baastrup, P.Ch., M. Schou:
Arch. Gen. Psychiat., 16 (1967), 162
10. Barrett, H.M., B.Y. Carol:
J. Industr. Hyg., 29 (1947), 286
zit. in: Beton, C.C. et al.: Brit. J. Industr. Med.,
23 (1966), 292
11. Berlin, M., S. Ullberg:
Arch. Environ. Hlth., 7 (1963), 686
12. Bersin, Th.:
Biochemie der Mineral- und Spurenelemente,
Frankfurt/Main (1963), Akadem. Verlagsges.,
pp. 347-361 (Zn)
376-378 (Li)
429-432 (Cd)
466-469 (Cr)
13. Bertrand, D.:
Compt. Rend. Acad. Sci., Paris, 217 (1943), 707
14. Bertrand, D.:
Compt. Rend. Acad. Sci., Paris, 218 (1944), 84
15. Bertrand, D.:
Bull. Sté. Chim. Biol., 33 (1951), 829
16. Bertrand, D.:
Bull. Sté. Chim. Biol., 33 (1951), 827
17. Bhattacharya, G.:
Biochim. et Biophys. Acta, 93 (1964), 644

18. Biörck, G., H. Boström, A. Widsröm:
Acta Med. Scand., 178 (1965), 239
19. Blachly, P.H.:
New Engl. J. Med., 281 (1969), 682
20. Bowen, H.J.M.:
Analyst., 89 (1964), 658
21. Browning, E.:
Toxicity of Industrial Metals, London (1961), Butterworth's
pp. 101-112 (Cr)
173-178 (Li)
22. Brückner, Ch.:
Arbeitshygienisch-toxikologische Probleme beim Umgang mit
Cadmium und seinen Verbindungen
in: Toxikologie und Arbeitsmedizin
Berlin (1968), VEB Verlag Volk und Gesundheit
pp. 35-45
23. Büchner, F., E. Letterer, F. Roulet:
Handbuch der Allgemeinen Pathologie
Berlin-Göttingen-Heidelberg (1962), Springer,
Bd. 11, Teil I, p. 40
24. Bunney, W.E., jr., J.M. Davis:
Arch. Gen. Psychiat., 13 (1965), 483
25. Burnell, D.C.:
Anal. Chim. Acta, 38 (1967), 447
26. Cade, J.F.J.:
Med. J. Aust., 36 (1949), 349
27. Campbell, W.J., W. Mertz:
Am. J. Physiol., 204 (1963), 1028
28. Mc Cance, R.A., E.W. Widdowson:
Biochem. J., 36 (1942), 392
zit. in: Vallee, B.L.: Physiol. Rev., 39 (1959), 443
29. Carroll, R.E.:
J. Am. Med. Ass., 198 (1966), 267
30. Carter, J.P., A. Kattab, K. Abd-el-Hadi, J.T. Davis, A. El-Gholmy,
V.N. Patwardhan:
Am. J. Clin. Nutr., 21 (1968), 195
31. Chargaff, G., Ch. Green:
J. Biol. Chem., 173 (1948), 263
32. Christian, G.D., E.C. Knoblock, W.C. Purdy:
Biochim. et Biophys. Acta, 66 (1963), 415
33. Christian, G.D., E.C. Knoblock, W.C. Purdy, W. Mertz:
Biochim. et Biophys. Acta, 66 (1963), 420
34. Clausen, T.:
Biochim. et Biophys. Acta, 150 (1968), 56

35. Colburn, R.W., F.K. Goodwin, W.E. Bunney, jr., J.M. Davis:
Nature, 215 (1967), 1395
36. Collins, R.J., P.O. Fromm, W.D. Collings:
Am. J. Physiol., 201 (1961), 795
37. Constam, G.R., W. Leemann, F. Almasy:
Schweiz. Med. Wschr., 88 (1958), 1103
38. Corcoran, A.C., R.D. Taylor, I.H. Page:
J. Am. Med. Ass., 139 (1949), 685
39. Corrodi, H., K. Fuxe, T. Hökfelt, M. Schou:
Psychopharmacologia, Berlin, 11 (1967), 345
40. Cotzias, G.C., D.C. Borg, B. Selleck:
Am. J. Physiol., 201 (1961), 63
41. Crawford, T., M.D. Crawford:
Lancet, 1 (1967), 221
42. Crawford, M.D., M.J. Gardner, J.N. Morris:
Lancet, 1 (1968), 827
43. Crawford, M.D., M.J. Gardner, J.N. Morris:
Brit. Med. Bull., 27 (1971), 21
44. Crawford, M.D., M.J. Gardner, J.N. Morris:
Lancet, 2 (1971), 327
45. Curran, G.L.:
J. Biol. Chem., 210 (1954), 765
46. Curry, A.S., A.R. Knott:
Clin. Chim. Acta, 30 (1970), 115
47. Davenport, V.D.:
Am. J. Physiol., 163 (1950), 633
48. Davidson, J.W.F., W.L. Blackwell:
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 127 (1968), 66
49. Dawson, J.B., B.E. Walker:
Clin. Chim. Acta, 26 (1969), 465
50. Decker, C.F. et al.:
J. Amer. Water Works Ass., 48 (1956), 1279
zit. in: Bersin, Th.: Biochemie der Mineral- und Spurenelemente, Frankfurt/Main (1963), Akadem. Verlagsges.
51. Delgado, J.M.R., F.V. De Feudis:
Exptl. Neurol., 25 (1969), 255
52. O'Dell, B.L.:
Am. J. Clin. Nutr., 22 (1969), 1315
53. Dennes, E., R. Tupper, A. Wormall:
Nature, 187 (1960), 302
54. Dennes, E., R. Tupper, A. Wormall:
Biochem. J., 78 (1961), 578

55. Dennes, E., R. Tupper, A. Wormall:
Biochem. J., 82 (1962), 466
56. Donaldson, R.M., R.F. Barreras:
J. Lab. Clin. Med., 68 (1966), 484
57. Drescher, S.:
Beitr. path. Anat., 139 (1969), 74
58. Durfor, C.N., E. Becker:
Public Water Supplies of the 100 Largest Cities in the
Unites States,
Geological Survey, Water-Supply Paper 1812
zit. in: Mertz, W.: Physiol. Rev., 49 (1969), 163
59. Edwards, C., K.B. Olson, G. Heggen, J. Glenn:
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 107 (1961), 94
60. Engel, R.W., R.F. Miller, N.O. Price:
Metabolic Patterns in Praedolescent Children: XIII. Zinc Ba-
lance, in: Prasad, A.S.: Zinc Metabolism, pp. 326-338
Springfield, Ill.(1966), Charles C. Thomas
61. Epstein, F.H.:
Circulation, 36 (1967), 609
62. Essing, H.-G., K.-H. Schaller, D. Szadkowski, G. Lehnert:
Arch. Hyg. Bakt., 153 (1969), 490
63. Essing, H.-G., P. Skilandat, K.-H. Schaller, D. Szadkowski:
Arztl. Forschung, 7 (1970), 193
64. Essing, H.-G., D. Szadkowski, H. Valentin:
Med. Sachverst., 3 (1971), 36
65. Feldman, F.J.:
Fed. Proc., 27 (1968), 482
66. Feldman, F.J., W.C. Purdy:
Anal. Chim. Acta, 38 (1967), 489
67. Fernley, H.N.:
Biochem. J., 82 (1962), 500
68. Foley, B., S.A. Johnson, J.C. Smith, jr., J.A. Halsted:
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 128 (1968), 265
69. Foukls, J., G.H. Mudge, A. Gilman:
Am. J. Physiol., 168 (1952), 642
70. Friberg, L.:
Acta Med. Scand., 138 (Suppl. 240) (1950), 9
71. Friedman, M., R.H. Rosenman:
J. Am. Med. Ass., 169 (1959), 96
72. Friedman, M., S.H. St. George, S.O. Ryers, R.H. Rosenman:
J. Clin. Invest., 39 (1960), 758
73. Friedrich, U., J. Nielsen:
Lancet, 2 (1969), 435

74. Fuwa, K., W.E.C. Wacker, R. Druyan, A.F. Bartholomay, B.L. Vallee:
Proc. Nat. Acad. Sci., 46 (1960), 1298
75. Geldmacher-v. Mallinckrodt, M., O. Opitz:
Arbeitsmed., Sozialmed., Arbeitshyg., 10 (1968), 276
76. Geyer, R.P., M.F. Meadows, L.D. Marshall, M.S. Gongaware:
J. Biol. Chem., 205 (1953), 81
77. Glinsmann, W.H., F.J. Feldman, W. Mertz:
Science, 152 (1966), 1243
78. Glinsmann, H.W., W. Mertz:
Metabolism, 15 (1966), 510
79. Gray, S.J., K. Sterling:
J. Clin. Invest., 29 (1950), 1604
80. Gross, R., D. Jahn:
Lehrbuch der Inneren Medizin, Stuttgart (1966), F.K. Schat-
tauer, pp. 421 und 422
81. Haas, Th., G. Lehnert, K.-H. Schaller:
Beckman-Report, 2/3 (1967), 3
82. Halsted, J.A., J.C. Smith, jr.:
Lancet, 1 (1970), 322
83. Hambidge, K.M., D.O. Rodgerson, D. O'Brien:
Diabetes, 17 (1968), 517
84. Hambidge, K.M., D.O. Rodgerson:
Am. J. Obstet. Gynec., 109 (1969), 320
85. Hamdi, E.A.:
Brit. J. Industr. Med., 26 (1969), 126
86. Hanlon, L.W., M. Romaine III, F.J. Gilroy, J.E. Deitrick:
J. Am. Med. Ass., 139 (1949), 688
87. Heinzmann, A., P. Klaus:
Klin. Wschr., 45 (1967), 659
88. Henkin, R.J., J.R. Marshall, S. Meret:
Am. J. Obstet. Gynec., 110 (1971), 131
89. Henry, R.J., E.C. Smith:
Science, 104 (1946), 426
90. Hild, R.:
Med. Welt, 20 (1969), 2754
91. Hopkins, L.L., jr.:
Am. J. Physiol., 209 (1965), 731
92. Hopkins, L.L., jr., K. Schwartz:
Biochim. et Biophys. Acta, 90 (1964), 484
93. Hopkins, L.L., jr., O. Ransome-Kuti, A.S. Majaj:
Am. J. Clin. Nutr., 21 (1968), 203

94. Horecker, B.L., E. Stotz, T.R. Hogness:
J. Biol. Chem., 128 (1939), 251
95. Huff, J.W., K.S. Sastry, M.P. Gordon, W.E.C. Wacker:
Biochemistry, 3 (1964), 501
96. Hurley, L.S.:
Am. J. Clin. Nutr., 22 (1969), 1332
97. Imbus, H.R., J. Cholak, L.H. Miller, T. Sterling:
Arch. Environ. Hlth., 6 (1963), 286
98. Jacobs, E.E., M. Jacob:
J. Biol. Chem., 223 (1956), 147
99. Kaffer, H.-R.:
Das Krankheitsbild der gewerblichen Vergiftung durch Cadmium oder seine Verbindungen, Dissertation, Bonn (1961)
100. Kallai, L., M. Keler-Bačoka, M. Marinković, S. Knežević, A. Stojanovski, Z. Košutić:
Schweiz. Med. Wschr., 98 (1968), 1007
101. Karliček, V., O. Topolčan, L. Biková, J. Kott, J. Sova:
Čas. Lék. čes., 110 (1971), 756
102. Kent, N.L., R.A. McCance:
J. Biochem., 35 (1941), 837
103. Mac Kenzie, R.D., R.A. Anwar, R.U. Byerrum, C.A. Hoppert:
Arch. Biochem. Biophys., 79 (1959), 200
104. Klaus, R.:
Zeitschr. Klin. Chem., 4 (1966), 299
105. Kobayashi, J.:
Ber. Ohara Inst. landw. Biol., 11 (1957), 12
106. Kopin, I.J.:
New Engl. J. Med., 280 (1969), 560
107. Kraititz, C., R.V. Talmage:
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 81 (1952), 490
108. Kropf, R., M. Geldmacher-v. Mallinckrodt:
Arch. Hyg. Bakt., 152 (1968), 218
109. Kuo, P.T., D.R. Basset:
Ann. Intern. Med., 62 (1965), 1199
110. Mc Kusick, V.:
J. Clin. Invest., 33 (1954), 598
111. Lang, W., R. Herrmann:
Zeitschr. f. d. ges. Exp. Med., 139 (1965), 200
112. Langenbeck, W., M. Augustin, C. Schäfer:
Zeitschr. Physiol. Chem., 324 (1961), 54
113. Lauter, H.:
Dtsch. Med. Wschr., 48 (1969), 2512

114. Lehnert, G., K.-H. Schaller, Th. Haas:
Zeitschr. klin. Chem. u. klin. Biochem., 6 (1968), 174
115. Lehnert, G., G. Klavis, K.-H. Schaller, Th. Haas:
Brit. J. Industr. Med., 26 (1969), 156
116. McLeod, J., R.C. Swan, G.A. Aitken, jr.:
Am. J. Physiol., 157 (1949), 177
117. Leonov, V.A.:
Vesti Akad. Nauk. Belarus. SSR., Ser. Biyal. Nauk.,
1 (1956), 151
(Chem. Abstr., 51 (1957), 5251)
118. Levine, R.A., D.H.P. Streeten, R.J. Doisy:
Metabolism, 17 (1968), 114
119. Li, T.K.:
The Functional Role of Zinc in Metalloenzymes
in: Prasad, A.S.: Zinc Metabolism
Springfield, Ill. (1966), Charles C. Thomas
120. Livingston, H.D.:
Lancet, 1 (1970), 1181
121. Lucis, O.J., R. Lucis:
Arch. Environ. Hlth., 19 (1969), 334
122. Margoshes, M., B.L. Vallee:
J. Am. Chem. Soc., 79 (1957), 4813
zit. in: Pulido, P. et al.: Biochemistry, 5 (1966), 1768
123. Mertz, W.:
Fed. Proc., 26 (1967), 186
124. Mertz, W.:
Physiol. Rev., 49 (1969), 163
125. Mertz, W., E.E. Roginski, K. Schwartz:
J. Biol. Chem., 236 (1961), 318
126. Mertz, W., E.E. Roginski:
J. Biol. Chem., 238 (1963), 868
127. Mertz, W., E.E. Roginski, R.C. Reba:
Am. J. Physiol., 209 (1965), 489
128. Mertz, D.P., R. Koschnick, G. Wilk:
Zeitschr. klin. Chem. u. klin. Biochem., 10 (1972), 21
129. Miller, D.O., J.H. Yoe:
Clin. Chim. Acta, 4 (1959), 378
130. Mills, C.F., J. Quarterman, R.B. Williams, A.C. Dalgarno:
Biochem. J., 102 (1967), 712
131. Mills, C.F., J. Quarterman, J.K. Chesters, R.B. Williams, A.C. Dalgarno:
Am. J. Clin. Nutr., 22 (1969), 1240

132. Monacelli, R., T. Hisashi, J.H. Yoe:
Clin. Chim. Acta, 1 (1956), 577
133. Morgan, J.M.:
Arch. Intern. Med., 123 (1969), 405
134. Morgan, J.M.:
Cancer, 25 (1970), 1394
135. Morris, J.N., M.D. Crawford, J.A. Heady:
Lancet, 1 (1961), 860
136. Morris, J.N., M.D. Crawford, J.A. Heady:
Lancet, 1 (1962), 506
137. Moullé, P.:
Presse Méd., 37 (1968), 1776
138. Murphy, D.L., F.K. Goodwin, W.E. Bunney, jr.:
Lancet, 2 (1969), 458
139. Netsky, M.G., W.W. Harrison, M. Brown, C. Benson:
Am. J. Clin. Path., 51 (1969), 358
140. Neuberg, C., I. Mandl:
Arch. Biochem., 23 (1949), 499
141. Oberleas, D., A.S. Prasad:
Am. J. Clin. Nutr., 22 (1969), 1304
142. Paixao, L.M., J.H. Yoe:
Clin. Chim. Acta, 4 (1959), 507
143. Parisi, A.F., B.L. Vallee:
Am. J. Clin. Nutr., 22 (1969), 1222
144. Pařizek, J.:
J. Reprod. Fertil., 1 (1960), 294
145. Perry, H.M., jr., H.A. Schroeder:
J. Lab. Clin. Med., 46 (1955), 936
146. Perry, H.M., jr., E.F. Perry:
J. Clin. Invest., 38 (1959), 1452
147. Perry, H.M., jr., I.H. Tipton, H.A. Schroeder, R.L. Steiner, M.J. Cook:
J. Chron. Dis., 14 (1961), 259
148. Perry, H.M., jr., I.H. Tipton, H.A. Schroeder, M.J. Cook:
J. Lab. Clin. Med., 60 (1962), 245
149. Perry, H.M., jr., A. Yunice:
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 120 (1965), 805
150. Perry, H.M., jr., M. Erlanger, A. Yunice, E.F. Perry:
J. Lab. Clin. Med., 70 (1967), 963
151. Perry, H.M., jr., M. Erlanger, A. Yunice, E. Schoepfle, E.F. Perry:
Am. J. Physiol., 219 (1970), 755

152. Pierce, J.O., J. Cholak:
Arch. Environ. Hlth., 13 (1966), 208
153. Platman, S.R., J. Rohrllich, R.R. Fieve:
Diseases of the Nervous System, 29 (1968), 733
154. Plenge, P., E.T. Mellerup, O.J. Rafaelsen:
Lancet, 2 (1969), 1012
155. Pories, W.J., W.H. Strain:
Zinc and Wound Healing
in: Prasad, A.S.: Zinc Metabolism, pp. 378-391
Springfield, Ill. (1969), Charles C. Thomas
156. Prasad, A.S.:
Metabolism of Zinc and its Deficiency in Human Subjects
in: Prasad, A.S.: Zinc Metabolism, pp. 250-301
Springfield, Ill. (1969), Charles C. Thomas
157. Prasad, A.S.:
Am. J. Clin. Nutr., 22 (1969), 1215
158. Prasad, A.S., D. Oberleas, J.A. Halsted:
J. Lab. Clin. Med., 66 (1965), 508
159. Prasad, A.S., D. Oberleas, P. Wolf, J.P. Horwitz:
J. Clin. Invest., 46 (1967), 549
160. Price, C.A.:
Control of Processes Sensitive to Zinc in Plants and Micro-organisms
in: Prasad, A.S.: Zinc Metabolism, pp. 69-89
Springfield, Ill. (1969), Charles C. Thomas
161. Pulido, P., K. Fuwa, B.L. Vallee:
Anal. Biochem., 14 (1966), 394
162. Pulido, P., J.H.R. Kägi, B.L. Vallee:
Biochemistry, 5 (1966), 1768
163. Radomski, J.L., H.N. Fuyat, A.A. Nelson, P.K. Smith:
J. Pharmac. Exp. Ther., 100 (1950), 429
164. Roginski, E.E., W. Mertz:
Fed. Proc., 26 (1967), 301
165. Roginski, E.E., F.J. Feldman, W. Mertz:
Fed. Proc., 27 (1968), 482
166. Roman, W.:
Am. J. Clin. Nutr., 22 (1969), 1290
167. Ronaghy, H., M.R. Spivey Fox, S.M. Garn, H. Israel, A. Harp,
P.G. Moe, J.A. Halsted:
Am. J. Clin. Nutr., 22 (1969), 1279
168. Sastry, K.S., L. Viswanathan, A. Ramaiah, P.S. Sarma:
Biochem. J., 74 (1960), 561
169. Schaller, K.-H., K. Lindner, G. Lehnert:
Arch. Hyg. Bakt., 152 (1968), 298

170. Schaller, K.-H., H.-G. Essing, H. Valentin, G. Schäcke:
(1972), noch nicht publiziert
171. Schanberg, S.M., J.J. Schildkraut, I.J. Kopin:
Biochem. Pharmacol., 16 (1967), 393
172. Schettler, G.:
Arteriosklerose, Ätiologie, Pathologie, Klinik und Therapie
Stuttgart (1961), Georg Thieme Verlag
173. Schildkraut, J.J., S.S. Kety:
Science, 156 (1967), 21
174. Schildkraut, J.J., M.A. Logue, G.A. Dodge:
Psychopharmacologia, Berlin, 14 (1969), 135
175. Schou, M.:
Pharmacol. Rev., 9 (1957), 17
176. Schou, M.:
Acta Pharmacol., 15 (1958), 69
177. Schroeder, H.A.:
J. Chron. Dis., 8 (1958), 312
178. Schroeder, H.A.:
J. Am. Med. Ass., 172 (1960), 1902
179. Schroeder, H.A.:
Possible Relationship between Trace Metals and Chronic
Diseases
in: Seven, M.J.: Metal Binding in Medicine
Philadelphia (1960), J.B. Lippincott, Co.
180. Schroeder, H.A.:
J. Am. Med. Ass., 187 (1964), 358
181. Schroeder, H.A.:
Am. J. Physiol., 207 (1964), 62
182. Schroeder, H.A.:
J. Chron. Dis., 18 (1965), 647
183. Schroeder, H.A.:
J. Chron. Dis., 18 (1965), 217
184. Schroeder, H.A.:
J. Am. Med. Ass., 195 (1966), 81
185. Schroeder, H.A.:
J. Nutr., 88 (1966), 439
186. Schroeder, H.A.:
Circulation, 35 (1967), 570
187. Schroeder, H.A.:
Am. J. Clin. Nutr., 21 (1968), 230
188. Schroeder, H.A.:
New Engl. J. Med., 280 (1969), 836
189. Schroeder, H.A.:
J. Nutr., 97 (1969), 237

190. Schroeder, H.A.:
J. Nutr., 97 (1969), 237
zit. in: Schroeder, H.A. et al.:
J. Chron. Dis., 23 (1970), 123
191. Schroeder, H.A., J.J. Balassa:
J. Chron. Dis., 14 (1961), 236
192. Schroeder, H.A., J.J. Balassa, I.H. Tipton:
J. Chron. Dis., 15 (1962), 941
193. Schroeder, H.A., W.H. Vinton, jr., J.J. Balassa:
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 109 (1962), 859
194. Schroeder, H.A., W.H. Vinton, jr., J.J. Balassa:
J. Nutr., 80 (1963), 48
195. Schroeder, H.A., W.H. Vinton, jr., J.J. Balassa:
J. Nutr., 80 (1963), 39
196. Schroeder, H.A., J.J. Balassa:
Am. J. Physiol., 209 (1965), 433
197. Schroeder, H.A., J.J. Balassa, W.H. Vinton, jr.:
J. Nutr., 86 (1965), 51
198. Schroeder, H.A., S.S. Kroll, J.W. Little, Ph. O. Livingston,
M.A.G. Myers:
Arch. Environ. Hlth., 13 (1966), 788
199. Schroeder, H.A., A.P. Nason, I.H. Tipton, J.J. Balassa:
J. Chron. Dis., 20 (1967), 179
200. Schroeder, H.A., J. Buckman:
Arch. Environ. Hlth., 14 (1967), 693
201. Schroeder, H.A., A.P. Nason, I.H. Tipton:
J. Chron. Dis., 23 (1970), 123
202. Schwartz, K., W. Mertz:
Arch. Biochem. Biophys., 72 (1958), 515
203. Schwartz, K., W. Mertz:
Arch. Biochem. Biophys., 85 (1959), 292
204. Sherman, L., J.A. Glennon, W.J. Brech, G.H. Klomberg:
Metabolism, 17 (1968), 439
205. Shin, Y.A., G.L. Eichhorn:
Biochemistry, 7 (1968), 1026
zit. in: Mills, C.F. et al.:
Am. J. Clin. Nutr., 22 (1969), 1240
206. Sowton, E.:
Brit. Med. J., 1 (1962), 84
207. Stacy, B.D., G.D. Thorburn:
Science, 152 (1966), 1076
208. Steinberg, J.S., D.A. Rosin:
J. Am. Med. Ass., 211 (1970), 1012

209. Stickland, L.H.:
Biochem. J., 44 (1949), 190
210. Stokinger, H.E.:
The Metals (excluding lead) Chromium, Cr
in: Patty, F.A.: Industrial Hygiene and Toxicology
2nd Edition, Vol.II., New York (1963), J. Wiley & Sons,
Inc.
211. Stout, R.W.:
Lancet, 2 (1968), 702
212. Strain, W.H.:
VII. Internat. Kongreß für Gerontologie (26. 6. - 2. 7.
1966) in Wien
in: Med. Klinik, 61 (1966), 1808
213. Streeten, D.H.P., M.M. Gerstein, B.M. Marmor, R.J. Doisy:
Diabetes, 14 (1965), 579
214. Szabo, K.T.:
Lancet, 2 (1969), 849
215. Szadkowski, D., K.-H. Schaller, G. Lehnert:
Zeitschr. klin. Chem. u. klin. Biochem., 5 (1969), 551
216. Szadkowski, D., H. Schultze, K.-H. Schaller, G. Lehnert:
Arch. Hyg. Bakt., 153 (1969), 1
217. Tabor, E.C., W.V. Warren:
Am. Med. Ass. Arch. Ind. Hlth., 17 (1958), 145
zit. in: Mertz, W.: Physiol. Rev., 49 (1969), 163
218. Takahashi, E., N. Sasaki, J. Takeda, H. Ito:
Hum. Biol., 29 (1957), 139
zit. in: Schroeder, H.A.: J. Chron. Dis., 18 (1965), 647
219. Talso, P.J., R.W. Clarke:
Am. J. Physiol., 166 (1951), 202
220. Tipton, I.H.:
The Distribution of Trace Metals in the Human Body
in: Seven, M.J.: Metal Binding in Medicine
Philadelphia (1960), J.B. Lippincott, Co.
221. Tipton, I.H., M.J. Cook:
Hlth. Phys., 9 (1963), 103
222. Tipton, I.H., H.A. Schroeder, H.M. Perry, jr. et al.:
Hlth. Phys., 11 (1965), 403
223. Tölle, R.:
Dtsch. Med. Wschr., 2 (1971), 77
224. Tribble, H.M., F.I. Scoular:
J. Nutr., 52 (1954), 209
225. U. S. Public Health Service Drinking Water Standards 1962
PHS Publication No. 956, U. S. Government Printing Office,
Washington (1962)
zit. in: Schroeder, H.A. et al.: J. Chron. Dis., 20 (1967),
179

226. Valentin, H., W. Klosterkötter, G. Lehnert, H. Petry, J. Ruten-
franz, H. Wittgens:
Arbeitsmedizin, Stuttgart (1971), Georg Thieme Verlag, p.375
227. Vallee, B.L.:
Physiol. Rev., 39 (1959), 443
228. Van der Velde, Ch. D., M.W. Gordon:
Arch. Gen. Psychiat., 21 (1969), 478
229. Van Reen, R.:
Zinc Toxicity in Man and Experimental Species
in: Prasad, A.S.: Zinc Metabolism, pp. 411-425
Springfield, Ill. (1969), Charles C. Thomas
230. Vigliani, E.C.:
Am. Industr. Hyg. Ass. J., 30 (1969), 329
231. Vikbladh, I.:
Scand. J. Clin. Lab. Invest., Suppl. 2, 1 (1951)
232. Visek, W.J., I.B. Whitney, U.S.G. Kuhn III, C.L. Comar:
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 84 (1953), 610
233. Völkl, A.:
Zentralblatt Arbeitsmedizin, 4 (1971), 122
234. Voinar, A.O.:
Biokhimiya, 18 (1953), 29
(Chem. Abstr., 51 (1957), 5251)
235. Voors, A.W.:
Lancet, 2 (1969), 1337
236. Voors, A.W.:
Amer. J. Epidem., 92 (1970), 164
237. Voors, A.W.:
Lancet, 2 (1970), 53
238. Voors, A.W.:
Am. J. Epidem., 93 (1971), 259
239. Wacker, W.E.C., B.L. Vallee:
Fed. Proc., 18 (1959), 345
240. Wacker, W.E.C., B.L. Vallee:
J. Biol. Chem., 234 (1959), 3257
241. Wacker, W.E.C., M.P. Gordon, J.W. Huff:
Biochemistry, 2 (1963), 716
242. Wolff, H.P.:
Klin. Wschr., 34 (1956), 409
243. Wool, I.G., O.R. Rampersad, A.M. Moyer:
Am. J. Med., 40 (1966), 716
244. World Health Organisation:
Manual of the International Statistical Classification of
Diseases, Injuries, and Causes of Death, Vol.I
(Based on the recommendations of the Seventh Revision Con-
ference, 1955), WHO, Genf (1957)

Nachwort

Herrn Professor Dr. med. H.Valentin danke ich sehr herzlich für die Überlassung des Themas und die Förderung, die er mir stets zuteil werden ließ.

Herrn Dr. med. Th.Haas gebührt mein Dank für die kollegiale Hilfe bei der Korrektur des Manuskriptes.

Lebenslauf

Am 30. September 1941 wurde ich als erstes Kind des kaufmännischen Angestellten Josef Kühner und seiner Ehefrau Sophie Kühner, geborene Wild, in Nürnberg geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule trat ich im September 1952 in die Martin-Behaim-Oberrealschule in Nürnberg über und legte an dieser Anstalt im Juni/Juli 1962 die Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1962/63 begann ich an der Friedrich-Alexander-Universität mit dem Medizinstudium und legte dort am 21. Februar 1969 die ärztliche Prüfung ab.

Von Mai 1969 bis Juni 1971 war ich im Kreiskrankenhaus Illertissen/Schwaben tätig.

Nach meiner Ausbildung als Medizinalassistent auf der chirurgischen, geburtshilflich-gynäkologischen und internen Abteilung arbeitete ich ein Jahr lang als Stationsarzt der chirurgischen Männerabteilung.

Auf meine Tätigkeit als Assistenzarzt im Kreiskrankenhaus Illertissen folgte im Herbst 1971 eine Vertretungstätigkeit an der chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses St. Vinzenz in Pfronten/Allgäu.

Seit dem 1. Januar 1972 bin ich als Assistent am Institut für Arbeits- und Sozial-Medizin der Universität Erlangen - Nürnberg beschäftigt.

Erlangen, 25. Mai 1972

Albert Kühner

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990